Thesis

LEIDEN

1967

HET LETALE CEREBROVASCULAIRE ACCIDENT

SJ. SCHAAFSMA

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

HET LETALE CEREBROVASCULAIRE ACCIDENT

een oriënterend onderzoek van 86 gevallen

with a summary

HET LETALE CEREBROVASCULAIRE ACCIDENT

EEN ORIËNTEREND ONDERZOEK VAN 86 GEVALLEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. K. A. H. HIDDING, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEN OVERSTAAN VAN EEN COMMISSIE UIT DE SENAAT TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 15 MAART 1967 TE 14 UUR

DOOR

SJOERD SCHAAFSMA

GEBOREN TE DJAKARTA, INDONESIË

1 NOVEMBER 1911

ELKERBOUT - SCHEVENINGEN

PROMOTOR: PROFESSOR DR. W. J. C. VERHAART

Dit proefschrift werd bewerkt in de Neurologische Kliniek (hoofd: Dr. W. Kramer) van het Instituut voor Neurologische Wetenschappen (directeur: Prof. Dr. W. J. C. Verhaart), Academisch Ziekenhuis te Leiden.

En ik beken mij een van deze mensen,
Van dit geslacht, dat doolt en lacht en lijdt,
Geknot, vernederd in zijn liefste wensen,
En toch zo brandende van zaligheid.

J. C. Bloem

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/hetletalecerebro0000sjoe

INHOUD.

INLEIDING 9

HOOFDSTUK I.

DE MORFOLOGIE VAN DE VERWEKING.

- Inleiding 13
- Het eigen materiaal
  - macroscopisch onderzoek 15
  - histopathologisch onderzoek 17
  - schatting van de duur der verweking 23
  - samenvatting 26

HOOFDSTUK II.

DE PATHOGENESE DER VERWEKING.

- De afwijkingen van het lumen der hersenarteriën 29
- De collaterale circulatie 35
- Het volumen der cerebrale circulatie 46
- Schematisch overzicht van pathogenetische factoren 52

HOOFDSTUK III.

DE MORFOLOGIE VAN DE HAEMORRHAGIA CEREBRI.

- Inleiding 59
- Het eigen materiaal
  - macroscopisch onderzoek 61
  - histopathologisch onderzoek 62
  - samenvatting 65

HOOFDSTUK IV.

DE PATHOGENESE VAN DE HAEMORRHAGIA CEREBRI.

- Topografische verschillen tussen de hypertensie- en andere bloedingen 69
- Opvattingen over het ontstaan der hypertensie-bloedingen 69
- Schematisch overzicht van deze opvattingen 82
- Aetiologische indeling der hersenbloedingen 83
  - indeling der bloedingen in het eigen materiaal 85
- Het cerebrale haematoom 85

HOOFDSTUK V.

HET KLINISCHE BEELD DER CEREBROVASCULAIRE ACCIDENTEN.

- Inleiding 89
- Geslacht en leeftijd der patiënten 89
- Tijdstip van ontstaan van het C. V. A.; activiteit der patiënten 90
- Familiair voorkomen der C. V. A.'s 91
- Vroegere C. V. A.'s 91
- Gezondheidstoestand der patiënten bij het ontstaan der C. V. A.'s 93
- Wijze van inzet der C. V. A.'s 93
- Initiële verschijnselen der C. V. A.'s 94
- De neurologische status der patiënten bij het eerste onderzoek 95
  - algemene status; het bewustzijn 95
  - temperatuur, pols, ademhaling 95
  - leucocytose; glycosurie 96

- langdurige hypertensie 97
- neurologische symptomen 97
- liquor cerebrospinalis 99
- Rö. onderzoek 100
- De differentiële diagnose haemorrhagie/encephalomalacie 100
- De duur van het klinische beeld; doodsoorzaken 104

SAMENVATTING EN OVERWEGINGEN 109
SUMMARY 114
GERAADPLEEGDE LITERATUUR 118
ENKELE TABELLEN
- Tabel Ib. Het macroscopische aspect der verwekingen in 35 gevallen van encephalomalacie, 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior 134
- Tabel Ic. Het histopathologische aspect van het randgebied der verwekingen van 35 gevallen van encephalomalacie, van 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en van 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior 135
- Tabel IIIa. Het macroscopische aspect der bloedingshaarden in 51 gevallen van haemorrhagia cerebri 136
- Tabel IIIb. Het histopathologische aspect van het randgebied van 51 hersenbloedingen en 3 okercysten 137

INLEIDING.

Ook voor de neuroloog zijn de cerebrale circulatiestoornissen van toenemende betekenis. Dit komt voor een deel uit het feit voort dat de veroudering van onze bevolking tot een toenemende bemoeienis met deze ziekten leidt.

Er is evenwel meer. De sinds betrekkelijk kort verkregen en nog bij lange na niet afgesloten verruiming van de therapeutische mogelijkheden is een aansporing tot vergroting van de diagnostische kennis en vaardigheid. Aan de diagnose zijn thans betrekkelijk specifieke consequenties verbonden.

Op dit minder dan vroeger onvruchtbare terrein van de geneeskunde wordt i.h.b. tijdens de eerste, acute, fase van het ernstige cerebrovasculaire accident van de neuroloog een actieve bijdrage aan de diagnostiek en de therapie verwacht. De deelneming noopt tot een voortgezette oriëntatie in de niet altijd doorzichtige literatuur en tot een systematische bezinning op de klinische ervaring. Daarbij moeten de grenzen van het eigen specialisme worden overschreden, waaruit het gevaar van amateurisme kan ontstaan.

Dit proefschrift is het resultaat van zulk een oriëntatie. Het is het voorlopige rustpunt van een drieledig onderzoek: de studie van het morfologische substraat en het klinische aspect van gevallen van acuut cerebrovasculair accident, die met de dood der patiënten eindigden, en, in wisselwerking hiermede, het onderzoek van de huidige mogelijkheden van inzicht in het ontstaan van deze ziekten.

De klinisch-pathologische studie werd verricht op een materiaal van 86 gevallen waarvan de klinische en pathologisch-anatomische gegevens voor bewerking bruikbaar bleken, t.w. 51 gevallen van hersenbloeding en 35 gevallen van hersenverweking. In al deze gevallen waren de cerebra na de verrichting van een lichaams- en hersensectie in het Pathologische Laboratorium der Universiteit (Dir. Prof. Dr. Th. G. van Rijssel) voor verdere bewerking aan de Neurologische Kliniek afgestaan. Niet alle gevallen waren uit de kliniek (Hoofd: Dr. W. Kramer) afkomstig; 11 patiënten werden respectievelijk in de Klinieken voor Algemene Interne Geneeskunde (Hoofd: Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff), Stofwisselingsziekten en Endocrinologie (Hoofd: Prof. Dr. A. Querido) en Heelkunde (Hoofd: Prof. Dr. M. Vink) consultatief onderzocht. Voor de studie van deze gevallen is van de ziektegeschiedenissen der desbetreffende Klinieken en van de obductieverslagen dankbaar gebruik gemaakt.

Dr. G. Th. A. M. Bots, wetenschappelijk hoofdmedewerker van het Pathologische Laboratorium, was bij alle moeilijkheden, die tijdens de histopathologische bewerking van het hersen materiaal rezen, tot hulp en voorlichting bereid. De ondervolgende conclusies komen evenwel geheel voor persoonlijke rekening.

Het is om meer dan enkel de reden van gebruikelijke handeling dat dit proefschrift aan mijn vrouw wordt opgedragen.

HOOFDSTUK I.

DE MORFOLOGIE VAN DE VERWEKING.

Indeling:

Inleiding 13

Het eigen materiaal

- macroscopisch onderzoek 15
- histopathologisch onderzoek 17
- schatting van de duur der verweking 23

Samenvatting 26

Schema's en tabellen

- schema Ia. Nomenclatuur van de ischaemische necrose 13
- schema Ib. Richtlijnen voor de ouderdomsbepaling van de verwekingshaard 23
- tabel Ib. Het macroscopische aspect der verwekingen in 35 gevallen van encephalomalacie, 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior 134
- tabel Ic. Het histopathologische aspect van het randgebied der verwekingen van 35 gevallen van encephalomalacie, van 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en van 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior 135

Het locale weefselversterf, dat in de hersenen door een circulatiestoornis ontstaat, is vaak ongelijkmatig. Van de haarden, die in een hemisfeer van de grote hersenen of van het cerebellum liggen en die een deel van de schors en de daaronder liggende structuren troffen, is het weefselversterf in de cortex gewoonlijk minder uitgebreid dan in de witte stof. In de schors is de necrose van de ganglië̈ncellen en hun uitlopers en van de astroglia in de regel uitgebreider dan van de microglia en van de bloedvaten. In de witte stof is het versterf gewoonlijk vollediger; de weefselelementen zijn er meer gelijkmatig vernietigd. Een totale necrose van deze haarden is zeldzaam (SPATZ, 1939; MEESSEN en STOCHDORPH, 1957).

Dit pathologisch-anatomische aspect kan, zeker gedeeltelijk, verklaard worden door het patroon van de bloedvoorziening der hersenen en het verschil in gevoeligheid voor anoxie van de verschillende weefselbestanddelen van het cerebrum.

Met dit ongelijkmatige weefselversterf hangt het typische beloop van de pathologische processen in deze haarden samen. De overlevende weefselbestanddelen vormen n.l. uitgangspunten voor reparatieve processen die spoedig na het ontstaan van het letsel in en om de haard op gang komen en in belangrijke mate bijdragen aan de eindtoestand van deze haarden, die in vele gevallen een encephalomalacische cyste is.

In sommige van deze haarden komen bloedingen, die meestal stipvormig en multipel zijn, voor. Opvallend is, dat de bloedinkjes overwegend in de grijze stof zijn gelegen: de hersenschors en de basale ganglia in de grote hersenen b.v. Daarnaast kunnen grotere extravasaten voorkomen die, althans gedeeltelijk, door confluentie ontstaan en soms niet meer tot de grijze stof beperkt blijven. BÖHNE (1931) meende dat deze grotere extravasaten bij oudere haarden ontstaan. De bloedige imbibitie kan soms op een compacte bloeding lijken.

Deze vormen van ischaemische necrose worden haemorrhagische of rode infarcten genoemd. Ter onderscheiding daarvan worden de niet haemorrhagische gevallen aangeduid als anaemische of bleke infarcten. Tegen deze benaming hebben NEUBüRGER (1930) en TENDELOO (1938) het bezwaar van een onjuist woordgebruik aangevoerd (infarcio = instoppen, opvullen). Het onderscheid is betrekkelijk; bij vele bleke infarcten komen één of meer bloedinkjes voor.

Ook andere termen worden bij de beschrijving van deze haarden gebezigd. Veel gebruikt wordt de benaming: verweking, waarin het colliquatieve aspect van de necrose tot uitdrukking is gebracht. De betekenis, die in de literatuur aan deze termen wordt gegeven, en hun onderlinge betrekkingen kunnen in het volgende schema worden weergegeven:

Schema Ia. Nomenclatuur van de ischaemische necrose:

Ischaemische necrose = encephalomalacie = infarct = verweking.
Onderscheiden worden:
- encephalomalacia alba = anaemisch of bleek infarct = bleke of witte verweking;
- encephalomalacia rubra = haemorrhagisch of rood infarct = haemorrhagische of rode verweking;
- encephalomalacia lutea. Ontstaat uit het haemorrhagische infarct bij de omzetting van het haemoglobine der extravasaten. De "plaque jaune" van CHARCOT is een verkleurd haemorrhagisch infarct in de schors van een hemisfeer der grote hersenen.

Indien aan de gebruikte termen een vaste betekenis wordt toegekend, kan met een betrekkelijk eenvoudige terminologie worden volstaan. Zo zal voortaan van de volgende benamingen worden gebruik gemaakt:
- encephalomalacie of verweking voor de algemene benaming van de ischaemische necrosehaard;
- bleek infarct voor de benaming van de encephalomalacia alba;
- haemorrhagisch infarct voor de benaming van de encephalomalacia rubra. Voorzover het haemorr-

hagisch infarct door de omzetting van de haemoglobine tot een opvallende verkleuring voert, zal de term geel infarct worden gebruikt.

De verwekingen blijken in het verzorgingsgebied van de hersenarteriën of hun intracerebrale takken te liggen. Op deze topografische gebondenheid hebben o.a. BÖHNE, SCHWARTZ (1930), SPATZ, en ZÜLCH (1961) gewezen. Op basis van deze relatie kunnen de haarden worden ingedeeld in:

- grote haarden in het verzorgingsgebied van de hersenarteriën (ZÜLCH: Totalinfarkt);
- middelgrote haarden in het verzorgingsgebied van een hersenarterie. Een deel van deze haarden ligt duidelijk in het verzorgingsgebied van een tak van de hersenarterie;
- kleine haardjes (ZÜLCH: Minimalinfarkt). De topografische relatie met het arteriële systeem is hierbij moeilijker vast te stellen. Een deel van deze haarden ligt in het eindgebied van de kleinere, in het parenchym gelegen takken van de hersenarteriën. In de nomenclatuur van ZÜLCH worden zij, evenals soortgelijke afwijkingen op het hersenoppervlak, "Endausbreitungsinfarkt" genoemd.

Ook komen verwekingen in het grensgebied van twee of meer hersenarteriën voor (ZÜLCH: Grenzflächeninfarkt). Bekend zijn de haarden op de grens van de verzorgingsgebieden van de a. cerebri anterior en de a. cerebri posterior met de a. cerebri media (PENTSCHEW, 1934; LINDENBERG en SPATZ, 1939; LINDENBERG, 1957; ROMANUL c.s. 1964). Soortgelijke verwekingsvormen worden ook in het grensgebied van de a. fossae Sylvii met de stamgangliën-arteriën gevonden (ZÜLCH).

Het meest komen de verwekingshaarden in het verzorgingsgebied van de a. cerebri media voor. Hier kunnen worden onderscheiden:

- grote haarden, die de cortex en de witte stof van een groot deel van de convexiteit van de grote hersenhemisfeer innemen en die in de diepte een groot deel van de kop en het corpus van de nucleus caudatus, het putamen en het voorste deel van de capsula interna verwoesten;
- verwekingshaarden in het verzorgingsgebied van de art. fossae Sylvii of van de grote takken van dit vat. BÖHNE heeft op een typische configuratie van deze haarden gewezen. Zij zijn op dwarse doorsnede driehoekig van vorm. In de cortex hebben zij hun grootste omvang; in de daaronder liggende witte stof neemt de breedte geleidelijk af, waarbij zij in de richting van de laterale wand van de zijventrikel puntvormig kunnen eindigen. De basale gangliën worden door de haarden niet verwoest. ZÜLCH heeft een tegenovergestelde haardvorm, door hem "Keilinfarkt" genoemd, beschreven. Deze haarden hebben hun grootste omvang juist in de witte stof; in de schors beslaan zij slechts een klein gebied.

  Voorzover deze verwekingen niet in het stroomgebied van een tak van de a. fossae Sylvii liggen, zijn zij centraal in het verzorgingsgebied van de arterie of zelfs vlak bij de stam van het vat gelegen (ZÜLCH: "Infarkt im Zentrum" en "Stumpfnaher Infarkt"; ALAJOUANINE c.s., 1959, 1960: "ramollissement périaxiale"). Het sterkst getroffen zijn dan de insula Reilii en de omgeving daarvan.
- verwekingshaarden in het verzorgingsgebied van de aa. perforantes van de a. cerebri media (HILLER, 1936: "Zentrale Sylvia-erweichung"; SCHWARTZ: "obere Striatumapoplexie"). Deze verwekingen komen in een gebied voor dat een groot deel van de kop en het corpus van de nucleus caudatus, het voorste been van de capsula interna en een deel van het putamen omvat. Vaak breiden deze haarden zich ook naar lateraal uit; zij kunnen dan tot in de schors van de insula Reilii reiken.

Het is geen zeldzaamheid dat in de hersenen multipele verwekingen worden aangetroffen. Betrekkelijk vaak worden naast een grote of middelgrote haard nog één of meer kleine verwekingsresten, die dan meestal van duidelijk oudere datum zijn, gevonden.

Daarnaast komen in sommige cerebra meer dan één recente verwekingshaard voor (o.m. LOEB en COGORNO, 1952; COHEN, 1955; JOHANSSON en MELIN, 1960; YATES en HUTCHINSON, 1961; MC. GEE c.s., 1962).

YATES en HUTCHINSON hebben er op gewezen dat sommige grote haarden tot in een naburig vaatareaal kunnen reiken. Zij zagen hier de uiting in van een collaterale circulatie die bij de patiënt

tot stand was gekomen: de betrokken arterie zou via zijn anastomosen ook nog aan de bloedvoorziening van het belendende gebied hebben bijgedragen. Rekening moet evenwel worden gehouden met de mogelijkheid van variaties in de grootte van het stroomgebied der hersenarteriën (BEEVOR, 1907). Zo verzorgen de aa. cerebri media en cerebri posterior een variabel deel van de gyri laterales van de occipitale kwab; het areaal van de laatste arterie reikt ook meer of minder ver in de lobulus parietalis superior (STRONG en ELWIJN, 1943).

Encephalomalacieën kunnen bovendien op basis van stoornis in de afvoer van het veneuze bloed uit de hersenen ontstaan. Gewoonlijk is een thrombose van één der sinus durae matris of van andere grote veneuze stammen daar de oorzaak van. Uiteraard ontstaan op deze wijze overwegend haemorrhagische infarcten. Dergelijke haarden zijn niet aan het stroomgebied van een hersenarterie gebonden. In de hemisferen van de grote hersenen zijn de afwijkingen in de cortex soms minder omvangrijk dan in de witte stof (LINDENBERG, 1957; KRAYENBüHL, 1961; NOETZEL en JERUSALEM, 1965).

Het onderzochte materiaal omvatte 36 cerebra waarin één of meer verwekingen voorkwamen. Dit totaal was afkomstig van 38 gevallen van acuut cerebrovasculair accident, die klinisch op een encephalomalacie leken. In 2 gevallen bleken de hersenen n. l., ofschoon een verweking in een hemisfeer van de grote hersenen op goede klinische gronden werd vermoed, geen macroscopische afwijkingen te bevatten. Zij werden als toestanden van z. g. "hemiplegia sine materia" opgevat.

Eén van de 36 hersenen was afkomstig van een geval van uitgebreide thrombose van de sinus sagittalis superior dat onder het beeld van een letaal cerebrovasculair accident was verlopen.

Voorts werden in een groep van 51 grote spontane hersenbloedingen 4 cerebra aangetroffen waarin verwekingen, merendeels encephalomalacische cysten, mede werden aangetroffen.

Van deze bevindingen is in de tabellen Ia en Ib (bldz. 134) een overzicht gegeven.

Tabel Ia. Verwekingen in het eigen materiaal:

	aantal cerebra	aantal haarden
I Encephalomalacie in het stroomgebied van een hersenarterie:		
- recent bleek infarct	26	30
- recent haemorrhagisch infarct	7	10
- recent haemorrhagisch infarct + bleek infarct	1	2
- verwekingsrest		12
II Encephalomalacie in het grensgebied van hersenarteriën:		
- recent bleek infarct	1	1
III Encephalomalacie bij thrombose van de sinus sagittalis superior:		
- recent haemorrhagisch infarct	1	2
IV Encephalomalacie bij haemorrhagia cerebri:	4	5

De haarden kwamen overwegend in de grote hersenen voor (vide tabel Ib, bldz.134); er waren 1 recente verweking in het cerebellum, 1 in de pons en 1 in de medulla oblongata.

Van de 26 cerebra met bleke infarcten in het stroomgebied van een hersenarterie (vide tabel Ia) hadden 23 een solitaire haard. Twaalf daarvan waren groot; 11 middelgroot. In de 3 andere cerebra kwamen de bleke infarcten multipel voor. In 2 was er telkens een middelgrote haard in een hemisfeer

van de grote hersenen (tabel Ib: S 133, S 244). In het derde een middelgroot en een klein infarct in de rechter hemisfeer der grote hersenen en nog een kleine haard links in het cerebellum (S 279). Voorts waren er in deze 26 hersenen nog 8 oude verwekingsresten.

Er waren 7 cerebra met haemorrhagische infarcten in het stroomgebied van een hersenarterie. In 4 hersenen kwam telkens één infarct voor; in 2 hersenen links in de grote hersenen, in 2 andere rechts. Twee van deze infarcten waren groot; de 2 andere middelgroot. In de resterende 3 cerebra (S 138, S 168, S 246) kwamen telkens 2 haemorrhagische infarcten, één in elke hemisfeer, in de grote hersenen voor. Twee van deze infarcten waren groot; 4 middelgroot. In deze 7 hersenen lagen vier oude verwekingsresten.

In 1 cerebrum was een combinatie van een bleek en een haemorrhagisch infarct. Beide haarden werden in het stroomgebied van een hersenarterie gevonden. In dit cerebrum (S 101) lag een groot bleek infarct in de rechter hemisfeer van de grote hersenen. Inklemming in de incisura tentorii was ontstaan. Vermoedelijk hiermede samenhangend waren er in het mesencephalon enkele puntvormige bloedinkjes. In het middelste derde deel van de pons lag, overwegend in de rechter helft, een bloedig doorweekte encephalomalacische haard, die bijna 1 cm in doorsnede was. Er was een oblitererende thrombus in de a. basilaris. Vermoedelijk was de ponshaard hier voornamelijk door ontstaan. De haard is als haemorrhagisch infarct opgevat.

Voorts werden in 4 hersenen, waarin een grote bloeding was ontstaan, 5 verwekingshaarden, die ruimtelijk van de bloeding waren gescheiden, gevonden. Alle verwekingshaarden lagen in de grote hersenen. In 3 van deze gevallen werden kleine verwekingscysten gevonden; één daarvan had er twee. In het 4e cerebrum lag in de linker hemisfeer van de grote hersenen een middelgroot haemorrhagisch infarct; in de rechter was de bloeding ontstaan.

In 1 cerebrum (S 282) lag in de rechter hemisfeer van de grote hersenen een langgerekt, smal, bleek infarct in het grensgebied van de a. cerebri media met de a. cerebri anterior en de a. cerebri posterior. De verweking reikte tot in de witte stof.

Voorts was er in dit materiaal nog één geval van uitgebreide thrombosering van de sinus sagittalis superior. Hierdoor waren links frontoparietaal aan de convexiteitszijde der hemisfeer en rechts frontoparieto-occipitaal aan de mediale bovenzijde en het aansluitende deel van de convexiteit der hemisfeer grote haemorrhagische infarcten ontstaan, waarvan de linker, vooral in de witte stof, in sterke mate bloedig was geïmbibeerd. Hier was ook een grote bloeding in de diepte van het infarct ontstaan.

Om een ongeveer gelijksoortige groep van verwekingen te verkrijgen, die tegenover de groep der grote hersenbloedingen kon worden gesteld, zijn bij de verdere bewerking van het materiaal der encephalomalacieën de gevallen van sinus-thrombose, van "hemiplegia sine materia" en van verwekingen bij haemorrhagia cerebri buiten beschouwing gelaten. Zo werd een groep van 35 cerebra gevormd. Het leek aannemelijk dat de verwekingen in deze 35 cerebra het gevolg waren van soortgelijke, t.w. locale arteriële, circulatiestoornissen.

In deze 35 hersenen kwamen 19 recente bleke infarcten in de linker en 11 in de rechter hemisfeer der grote hersenen voor. Bovendien was er nog 1 recente haard in de linker hemisfeer van het cerebellum en 1 in de linker helft van de medulla oblongata.

In totaal lagen 5 recente haemorrhagische infarcten in de linker hemisfeer der grote hersenen, 5 in de rechter en 1 in voornamelijk de rechter helft van de pons.

Er waren in deze 35 cerebra verder 6 oude verwekingsresten in de linker hemisfeer der grote hersenen 4 in de rechter, en telkens 1 in het cerebellum en de pons.

In dit materiaal was de veelvuldigheid der haarden opvallend. Behalve de cerebra, die naast de recente haard ook nog een oude verwekingsrest hadden, waren er in deze groep van 35 hersenen 7, d.i. 20% van het materiaal, waarin klaarblijkelijk zonder groot tijdsverschil multipele, merendeels middelgrote en grote verwekingen waren ontstaan (S 101, S 133, S 138, S 168, S 244, S 246, S 279).

De meeste recente verwekingen lagen in het stroomgebied van de aa. carotides internae. Hier lagen 36 bleke en haemorrhagische infarcten en 9 oude verwekingsresten tegen 6 recente haarden en 3

oude verwekingsresten in het areaal van het vertebralis-basilaris systeem. In het grensvlak der beide systemen lag dan nog het bleke infarct in het grensgebied der cerebrale arteriën.

De verdeling der recente haarden in de gebieden der verschillende hersenarteriën der grote hersenen was als volgt:

- a. cerebri anterior	rechts: 2 bleke	infarcten
	links : 1 bleek en 1 haemorrhagisch	infarct
- a. cerebri media	rechts: 7 bleke en 3 haemorrhagische	infarcten
	links : 18 bleke en 4 haemorrhagische	infarcten
- grensgebied a. cerebri media, a. cerebri anterior en a. cerebri posterior	rechts: 1 bleek	infarct
- a. cerebri posterior	rechts: 1 bleek en 2 haemorrhagische	infarcten

Behalve de haarden in de gebieden der aa. cerebri posteriores, lagen in het gebied van het vertebrales-basilaris systeem nog: 1 haemorrhagisch infarct in de pons, 1 bleek infarct in de linker hemisfeer van het cerebellum en 1 bleek infarct links lateraal in de medulla oblongata.

De grote en middelgrote verwekingen van de grote hersenen hadden op dwarse doorsnede vaak de door BöHNE beschreven configuratie; het door ZüLCH beschreven wigvormige type kwam in de groep niet voor. Vier grote haarden, alle bleke infarcten in het gebied der a. cerebri media, reikten tot betrekkelijk diep in het territoir van de a. cerebri anterior.

In het materiaal kwamen 8 gevallen van inklemming van hersenweefsel in de incisura tentorii voor (no. S 87, S 101, S 158, S 174, S 211, S 232, S 241, S 257). In elk cerebrum was de getroffen hemisfeer groter dan de andere, was de gelijkzijdige laterale ventrikel afgeplat en was het ventrikelsysteem naar de andere zijde verschoven, waren de uncus en de gyrus hippocampi ingesnoerd en de pedunculi cerebri vervormd en waren er multipele bloedinkjes in het mesencephalon, event. ook in de pons. Deze tentoriële inklemming van een encephalomalacische haard werd o.m. door KING (1951), COHEN, LINDENBERG, BLACKWOOD (1958), SHAW c.s. (1959), ADAMS en FISHER (1961), LASCELLES en BURROWS (1965) en door van TROTSENBURG c.s. (1966) beschreven. MEYER (1958) en HANDA (1964) zagen ze ook in het dierexperiment (apen, honden, katten) bij verwekingshaarden die door ligatie van een a. cerebri media waren ontstaan.

De inklemming is het gevolg van de ontwikkeling van oedeem in en om de verwekingshaard. SHAW en medewerkers hebben in hun materiaal de graad van verschuiving van het ventrikelsysteem, i.c. de derde ventrikel, berekend en daaruit de mate van de hersenzwelling afgeleid. Zij kwamen tot de conclusie dat de hersenzwelling tussen de 3e en de 5e dag in het beloop van de verweking de grootste omvang bereikt; daarna neemt zij snel af en na $\pm$ 2 weken is zij verdwenen.

In 6 van deze gevallen werd bovendien een inklemming in het foramen magnum gevonden.

Het morfologisch aspect van de encephalomalacische haard ondergaat veranderingen die door het beloop van de necrose en dat van de geactiveerde reparatieve processen worden bepaald. De reparatieve processen bewerkstelligen de afbraak en de opruiming van het dode weefsel en brengen een althans gedeeltelijke opvulling van het ontstane weefseldefect tot stand. Schematisch kunnen in deze reeks van veranderingen een drietal stadia worden onderscheiden (LHERMITTE en SCHAEFFER, 1910; SPATZ; MEESSEN en STOCHDORPH) zonder dat er intussen een scherpe afbakening tussen de fasen mogelijk is. Bovendien moet er rekening mee worden gehouden dat de grote haarden in verband met ongelijkmatige beschadiging van de verschillende delen variabele beelden kunnen tonen (HILLER). De reparatieve processen kunnen n.l. slechts in de delen waarin de necrose onvolledig was, de randgebieden b.v., tot ontwikkeling komen; daar waar er een meer totale necrose was, ontbreken zij of komen zij nauwelijks tot ontwikkeling. In zulke haarden is het mogelijk dat er locaal verschillende beelden worden gevonden zonder dat dit een verschil in tijdsbeloop van de necrose impliceert.

In het nu volgende wordt uit het eigen materiaal, aangevuld met literatuur-gegevens, een beschrijving gegeven van het macroscopische en histopathologische aspect van deze stadia. Voor het microscopisch onderzoek werden uit het meest afwijkende deel van de haard coupes, die schors en de daaronder liggende witte stof bevatten, uitgesneden; de ponshaard en de kleine verwekingen werden geheel uitgesneden. De microscopische preparaten werden in haematoxyline-eosine, vlogens KLüVER en BARRERA en volgens HOLZER, gedeeltelijk ook volgens MALLORY, gekleurd. Het histopathologische aspect van de coupes uit de grote hersenen werd met dat van preparaten van het zelfde niveau van de andere hemisfeer vergeleken. Indien de klinische gegevens een ouder proces aangaven dan uit het histologische onderzoek leek te bestaan, werden systematisch preparaten uit het frontale, parietale en occipitale deel van de haard onderzocht, evenals een preparaat uit het gebied van de capsula interna en de stamgangliën. Een vergelijking met de andere hemisfeer, respectievelijk de andere zijde, werd ook bij de verwekingen in het cerebellum, de pons en de medulla oblongata verricht.

Allereerst wordt een beschrijving van de bleke infarcten gegeven.

Het eerste stadium, door SPATZ: necrose stadium genoemd, wordt in die gevallen gezien waarin de verweking kort voor de dood van de patiënt ontstond. De reactieve processen zijn in het eerste begin van hun ontwikkeling; het histopathologische beeld wordt nog door de verschijnselen van de necrose beheerst. In de in formaline gefixeerde cerebra kan het moeilijk zijn de haard te vinden. De verweking valt eerst na ongeveer 2 dagen duidelijk op (DEELMAN, 1940; MEESSEN en STOCHDORPH). Een vroeg verschijnsel ook is het oedeem dat in en om de haard ontstaat en bij grote haarden een zodanige omvang bereikt dat vrijwel de gehele hemisfeer daarin betrokken is. De daarmee samenhangende inklemming van bepaalde structuren in de grote dura-openingen werd reeds beschreven. In het H.E. preparaat blijkt de haard anders, in de regel minder, gekleurd dan het weefsel van de andere hemisfeer. Soms kan in de haard de ongelijkmatigheid van het weefselversterf nog door kleurverschil in het preparaat zijn aangeduid. De grondsubstantie is vervaagd; de vezeltekening is minder scherp van contour. Het oedeem veroorzaakt een lossere samenhang in het weefsel; om de vaten, om vele cellen en in de grondsubstantie komen optisch lege ruimten voor. Met meyeline kleuring blijkt een duidelijke desintegratie van het merg van de zenuwvezels.

In het H.E. preparaat tonen de gangliëncellen en vele gliacellen regressieve verschijnselen; het celverval kan zeer ongelijkmatig zijn. In dit stadium tonen vele gangliëncellen de door SPIELMEYER (1922) aan ischaemische necrose toegeschreven verschijnselen. Het cellichaam is in deze gevallen geschrompeld en hoekig; vele cellen lijken tot smalle driehoeken te zijn uitgetrokken. Het cytoplasma is eosinophiel en kan intens rood gekleurd zijn. Ook de kern is geschrompeld, donker gekleurd en vaak driehoekig vervormd. Haar structuur is vervaagd en de nucleolus is soms met moeite nog te onderscheiden.

Ook andere vormen van degeneratie der gangliëncellen komen voor. Het cellichaam is ook dan vaak geschrompeld; in andere gevallen is dit allerminst duidelijk en lijkt er juist een zwelling te bestaan. Het cytoplasma is in meer of mindere mate gehomogeniseerd; het kan betrekkelijk weinig eosinofiel zijn. De kern is vaak excentrisch geplaatst; pyknose, karyorrhexis en karyolyse zijn vaak duidelijker dan bij de boven beschreven degeneratievorm. Ook een bijkans totale vervaging van de structuur der cellen komt voor. JACOB (1963) heeft deze afwijkingen, waarvan verschillende bij specifieke kernkleuring vermoedelijk de door NISSL beschreven kenmerken van ernstige degeneratie zouden vertonen, ter onderscheiding van de door SPIELMEYER ischaemisch genoemde veranderingen onspecifiek genoemd.

In dit stadium komen ook in de diepere lagen van de schors soms betrekkelijk normale cellen tussen de regressief veranderde voor; het lijkt dat dit in de basale gangliën veel minder het geval is.

Door vergelijking met de andere hemisfeer is een inzicht in de mate, waarin de regressie der cellen voorkomt, mogelijk. Op zich zelf zijn deze celbeelden vermoedelijk weinig typisch voor ischaemische beschadiging; zij kunnen n.l. ook bij intravitale necrobiose der hersenen (KRAMER, 1965) en als agonale en postmortale afwijking worden gevonden (CAMERER, 1943). Op intravitale beschadiging wijzen ook de concentratie van overlevende microgliacellen om de dode gangliëncellen in de bovenste lagen van de schors, de satellitose, en de verschijnselen van phagocytose van de necrotische gangliëncellen (en

astrocyten), de neuronophagie; verschijnselen die in dit stadium i.h. algemeen intussen weinig duidelijk zijn. HASSIN (1948) heeft erop gewezen, dat satellitose in de diepere schorslagen kan voorkomen als agonaal verschijnsel, dat dus geen specifieke betekenis heeft.

In de gebieden van onvolledige necrose zijn de wanden van de vaten in het H.E. preparaat in het algemeen goed gekleurd. Het vaatendotheel is gaaf; de structuur van de wand der grotere vaten is goed te herkennen. De kleinere vaten zijn vaak opvallend wijd. Zij bevatten in de regel veel bloed en lijken dan ook gestuwd. Extravasatie van de bloedcellen komt voor; in de regel zijn deze perivasculaire celophopingen van beperkte omvang. NORDMANN (1957) heeft deze verschijnselen als peristatische hyperaemie geduid. Degeneratieve afwijkingen van de vaten in de zin van athero- en arteriosclerose werden in de hersenen, die van oudere personen afkomstig waren, regelmatig, zij het ook in wisselende mate van intensiteit en uitbreiding, gezien.

In de meer totaal genecrotiseerde delen van de haard, die overwegend in de witte stof liggen, zijn de bloedvaten over het algemeen leeg. De wanden van de kleinere en grotere vaten tonen tekenen van necrotische beschadiging. Het vaatendotheel kan gefragmenteerd zijn; de wanden van de grotere vaten zijn in het H.E. preparaat slecht gekleurd. De structuur van de vaatwand is vaak slecht gedifferentieerd.

In dit stadium komt een leucocytaire reactie voor, die zeer vroeg, enkele uren na het ontstaan van de verweking (LHERMITTE en SCHAEFFER) al, kan zijn te herkennen. In de met bloed gevulde kleinere vaten kan een concentratie van leucocyten, overwegend neutrophiele granulocyten, worden gevonden, die de inleiding is van een diapedese en een verspreiding van deze cellen in het dode weefsel. Locaal kan deze migratie zeer intensief zijn. Zij neemt in de loop van enkele dagen weer af; het laatst zijn resten van deze cellen in de buurt van de perivasculaire ruimten om de ogenschijnlijk gezonde vaten te vinden. De betekenis van deze reactie is niet duidelijk. HILLER vermoedde, dat zij een functie heeft bij de fermentatieve afbraak van het dode weefsel; volgens LICHTENSTEIN (1949) gaat het om een reactie op de toxische invloed van het necrotische weefsel. CONE en BARRERA (1931) hebben beschreven dat deze cellen tot in de subarachnoideale ruimte kunnen worden gevonden.

In de volgende stadia komen de reactieve verschijnselen op de voorgrond. Zij zijn de uiting van de activiteit van de overlevende gliacellen en van de vaatwanden in de niet volledig genecrotiseerde delen van de haard, waarbij processen op gang komen, die bijdragen aan de vervloeiing van het dode weefsel van de haard en die de althans gedeeltelijke opvulling van het ontstane weefseldefect tot stand brengen. NEUBüRGER sprak in dit verband van "Wiederbelebung". Het is kenmerkend voor het beloop van deze ischaemische laesies, dat de afbraak en afvoer van het necrotische materiaal en de vulling van het weefseldefect niet uitsluitend vanuit de omgeving geschieden, maar in belangrijke mate mede door de activiteit van overlevende weefselelementen in de haard zelf tot stand komen.

In het tweede stadium, dat door SPATZ afbraakstadium werd genoemd, komen de afbraak en de vervloeiing van het necrotische weefsel tot stand. Vele weken, in geval van een grote haard zelfs maanden en jaren, zijn er mee gemoeid (SPIELMEYER, NEUBüRGER, HILLER, MEESSEN en STOCHDORPH). De aanvankelijke zwelling van het weefsel in en om de haard neemt na enkele dagen (SHAW c.s., BLACKWOOD) in betekenis af en is op het eind van de eerste twee weken vrijwel verdwenen. Al vroeg verandert de consistentie van het dode weefsel; de haard voelt opvallend weker aan. Binnen enkele dagen al is het mogelijk haar door palpatie van de omgeving af te grenzen. Aan dit opvallende aspect ontleent de haard de naam: verwekingshaard. WEIL (1946) heeft deze gesteldheid vergeleken met die van Camembert. Geleidelijk aan neemt de verweking toe waarbij gemakkelijk scheuren in het dode materiaal ontstaan; zij loopt tenslotte uit in een aanvankelijk nog brijige vervloeiing.

In het histologische preparaat is een onderscheid tussen de gebieden van onvolledige necrose, de randgebieden b.v., en het areaal, waarin het versterf volledig was, zichtbaar. In dit laatste gebied is de celnecrose intensief; op uitgebreide schaal zijn de gangliëncellen verwoest. Van vele van deze cellen is niet meer dan een schim over. Plaatselijk kunnen zij zelfs verdwenen zijn. Het beeld van de ischaemische gangliëncel-necrose verdwijnt in enkele dagen al uit het aspect van de histologische preparaten (SCHOLZ, 1957; GREENFIELD, 1958). Ook de kernen van de gliacellen vertonen ernstige necrose-verschijnselen; zij zijn over het algemeen geschrompeld, donker gekleurd en vaak veranderd in structuurloze klompjes, die soms gefragmenteerd zijn.

In het H.E. preparaat blijkt ook de grondsubstantie verregaand te zijn veranderd; zij is vaak korrelig en verbrokkeld. In de KLüVER-BARRERA preparaten is de kleurbaarheid van de merghoudende vezels duidelijk verminderd. Door locale verschillen hierin lijkt het vezelnetwerk gerareficeerd en uitgehold. De individuele vezels tonen een wisselende desintegratie en fragmentatie van de mergscheden. JACOB wees er op dat de gangliëncel-degeneratie wordt gevolgd door een axonale degeneratie, die in ongeveer 4 dagen maximaal is ontwikkeld. Uiteraard is het verval der axonen bij de gebruikte kleurtechnieken niet te vervolgen.

De necrotische veranderingen der bloedvaatwanden zijn duidelijker dan in het voorafgaande stadium. De kleinere vaten lijken vaak structuurloze en in het H.E. preparaat meermalen moeilijk te onderscheiden wanden te hebben. Ook in de wand van de grotere vaten is de structuur van de verschillende lagen over het algemeen sterk veranderd. De endotheellaag is vaak gefragmenteerd; plaatselijk lijkt zij meermalen te ontbreken. Voorzover de vaten aanvankelijk bloed bevatten, kan migratie van erythrocyten en andere bloedcellen in en om de wand worden gevonden. Deze cellen kunnen in celschimmen veranderd zijn.

In de gebieden van onvolledige necrose, voornamelijk de randpartijen, blijft het weefselversterf hoofdzakelijk tot de gangliëncellen en hun vezels, vele oligodendrogliacellen, en tot een kleiner deel van de astrocyten en de microgliacellen beperkt. De bloedvaten zijn hier over het algemeen betrekkelijk goed behouden gebleven; de kleinere vaten zijn uitgezet en bevatten veel bloed.

In deze gebieden komen de reactieve processen tot ontwikkeling. Morfologisch zijn daar de proliferatie van de vaatwanden en de toename van de overlevende glia-elementen, voornamelijk micro- en astrogliacellen, de eerste verschijnselen van. De details van deze celvermeerdering kunnen bij de gebruikte kleurtechnieken niet worden waargenomen. Het resultaat is evenwel een toename van deze cellen die meer of minder duidelijk in de preparaten is vast te stellen, zeker indien een vergelijking wordt gemaakt met preparaten uit de andere hemisfeer. Satellitose en neuronophagie in de oppervlakkige schorslagen zijn uitgebreider dan in het vorige stadium aanwezig. Bij de bloedvaten leiden de reactieve verschijnselen tot proliferatie van cellen in de vaatwand, bij grotere vaten in het bijzonder in de adventitia, en tot vorming uit de capillairen van vaatspruiten, die later worden gekanaliseerd. Uit een belangrijk deel van de gevormde cellen ontstaan phagocyten die uit het celverband loslaten, mobiel worden en naar het dode weefsel migreren. Phagocyten ontstaan ook uit de microgliacellen. Volgens NEUBÜRGER, HASSIN en SCHOLZ hebben ook sommige astrocyten phagocytaire activiteit; dit is evenwel een omstreden opvatting (WEIL). Bij de phagocytose neemt de omvang van het cellichaam toe. Er ontstaan dan de typische macrophagen, die groot en gezwollen zijn en vaak een randstandige kern hebben. Het protoplasma is met débris, sudanophiel en anisotroop kristallijn materiaal (BLACKWOOD) en bloedafbraak producten, beladen en is dan duidelijk korrelig. Verschillende benamingen zijn aan deze cellen gegeven: macrophagen, vetkorrelcellen; in het duits: "Gitterzellen" (VIRCHOV), "Fettkörnchenzellen" (NISSL); in het engels: "compound granular cells" of "-corpuscles", "scavengercells" en "lipid phagocytes" (GREENFIELD). In de franse literatuur worden ze: "corps granuleux", event. "granulograisseux" genoemd. Zij migreren in de loop van de 1e week in het dode weefsel, alwaar zij in grote hoeveelheden in kunnen worden aangetroffen. SPATZ heeft de celdichtheid, die daarbij kan ontstaan, vergeleken met die van een tumor cerebri. De biochemische invloed, die deze cellen op het beloop van de necrose uitoefenen, is zo goed als niet bekend. HICKS (1046) meende, dat zij vrijwel niet in staat zijn phospholipiden af te breken.

Morfologisch is hun betekenis duidelijker. Histopathologisch gaat met de aanwezigheid van deze cellen in het dode weefsel de demarcatie van de necrotische centra gepaard. In het dode weefsel ontstaan, van de rand uit, weefselspleten en holten, die geleidelijk in elkaar overgaan. In de haard ontstaat dan een differentiatie in één of meer randzones die gekenmerkt worden door de proliferatieve activiteit van de glia en van de bloedvaten, één of meer afbraakzones, waarin de phagocyten bijdragen aan de afbraak van het dode weefsel en waarin nieuw gevormde vaten indringen, en de necrotische centra waarin het dode weefsel uitsluitend aan autolyse is onderworpen. Geleidelijk aan breidt zich de reactieve afbraak in dit laatste gebied uit.

Bij de haarden, die tot in de hersenschors reiken, nemen ook de kleinere bloedvaten van de hersenvliezen aan de proliferatieve reactie deel. De migratie van de mobiel geraakte phagocyten uit piale vaten in de schorslagen van de omgeving kon meermalen worden aangetoond.

De macrophagen hebben kennelijk een begrensde levensduur. De necrose van deze cellen wordt door een schrompeling van het cellichaam, waarbij onregelmatige vormen ontstaan, en pycnose van de kern gekenmerkt. Het door de cel opgenomen débris blijft duidelijk herkenbaar. Over het algemeen kunnen deze vormen in het bijzonder in de nabijheid van de perivasculaire ruimten en om de adventitia van de gezonde vaten worden gevonden.

Vermoedelijk wordt het in de phagocyt opgenomen materiaal naar de functionerende bloedvaten vervoerd. Het is mogelijk dat dit vervoer in etappes plaats vindt doordat de detritus, die bij de necrose van de macrophagen vrij komt door andere phagocyten wordt opgenomen en vervoerd. Ook in de pia mater en de subarachnoideale ruimte kunnen necrotische macrophagen worden waargenomen.

De reactieve processen hebben nog een ander effect. Een deel van de cellen, die bij de vaatwandwoekering ontstaan, heeft n.l. een fibroblastische functie. Geleidelijk aan wordt vanuit de vaten een vezelnetwerk gevormd dat aanvankelijk uit vezels bestaat, die slechts door impregnatie met zilver kunnen worden zichtbaar gemaakt. Later volgt een opname van collageen (SPIELMEYER) waardoor dit mesenchymale vlechtwerk ook in van GIESON preparaten in beeld komt. Met de prolifererende bloedvaten mee dringt dit vezelnet in het necrotische gebied door. Voorzover het necrotische areaal zelf nog plekken van onvolledig weefselversterf bevat (die meestal om de grotere vaten zijn gelegen), ontstaat door de samenkomst van de verschillende netten een samenhangende structuur van het mesenchymaal weefsel dat in het gebied van de necrose is opgehangen en dat de grondslag vormt voor de bindweefselstrengen, die later in de encephalomalacische cyste kunnen worden gevonden. Deze mesenchymale reactie kon in de eigen preparaten niet worden vervolgd.

Vezelvorming wordt bovendien bij de reactie van de overlevende astroglia gezien. De astrocyten hebben in het beloop van de encephalomalacische haard een goed bepaalbare functie. Bij de weefselreactie op de circulatiestoornis zwellen de overlevende astrocyten waarbij het eosinophiele cytoplasma in de H.E. preparaten zichtbaar wordt. Door amitotische deling ontstaan dochtercellen die vaak naast elkaar liggend gevonden worden. Soms ontstaan grote cellen die binucleair zijn. De kern, die in vele gevallen blazig lijkt, ligt meestal uitgesproken excentrisch. Deze plompe "gemästete" cellen, ook gemistocytische astrocyten genoemd, vormen vezels die eveneens in een vlechtwerk samenhangen. In de periferie van de haard nemen de vezels geleidelijk aan een grotere plaats in dan het door hen verdrongen mesenchymale netwerk (SPIELMEYER, WEIL). In de derde week wordt deze perifere gliose duidelijk zichtbaar (HICKS, 1946). De reactieve celveranderingen van de astroglia kunnen soms eerder, in de laatste helft van de eerste week al, in de omgeving van de haard worden gezien. Zij komen dan nog spaarzaam voor en zijn vaak eerst na min of meer langdurig zoeken te vinden. Bij de gebruikte kleurtechnieken worden zij vanaf de laatste helft van de tweede week in grotere getale gezien, maar vezelvorming is dan nog vrijwel niet zichtbaar.

Geleidelijk aan nemen de fibroblastische processen in betekenis toe. Het derde stadium, dat van de organisatie (SPATZ), is dan, zonder scherpe overgang uit het vorige overigens, bereikt. In kleine corticale haarden kan het weefseldefect, dat bij de afbraak en opruiming van het necrotische weefsel is ontstaan, door een glieus litteken worden opgevuld, maar bij de grote haarden blijkt de beperkte capaciteit van de organisatie. Een relatief grote min of meer vervloeide detritus massa blijft liggen zonder dat het hierin tot een duidelijke organisatie komt. In dit gebied gaat de afbraak geleidelijk verder, zodat hier tenslotte een heldere, betrekkelijk kleurloze, vloeistof ontstaat. In de randgebieden en in de meer gespaard gebleven gebieden om de grote vaten van het necrotische areaal ontstaat geleidelijk een dicht vezelnetwerk dat in de periferie overwegend glieus is. Zo ontstaat de encephalomalacische cyste die, voorzover zij de rest van een grote haard is, multiloculair kan zijn.

In het eigen materiaal kwamen deze grote cysten niet voor; aangetroffen werden kleinere, uniloculaire cysten. Uit de literatuur is op te maken dat deze grote cysten van het hersenoppervlak tot aan de zijventrikel kunnen reiken. In de regel is de moleculaire laag van de schors daarbij grotendeels behouden gebleven, zij het dan ook dat er glieuze veranderingen in zijn opgetreden. Dit geldt ook voor het

ependym van de ventrikelwand en het aangrenzende subependymale weefsel. Minder vaak schijnt het voor te komen, dat de hersenvliezen in de wand van de cyste worden opgenomen. (SPIELMEYER, SPATZ, HILLER, LINDENBERG, MEESSEN en STOCHDORPH). Het hersenoppervlak is ter plaatse van de cyste geschrompeld en geatrofieerd. Het reliëf kan zo veranderd zijn, dat het moeilijk is de verschillende gyri te onderscheiden (HILLER).

Histopathologisch wordt dit derde stadium gekenmerkt door het ontstaan van de perifere gliose, die het gevolg is van de activiteit van de astrogliacellen. De reactieve verschijnselen van de bloedvaten en van de overige gliacellen nemen geleidelijk af. In het necrotische gebied is de oorspronkelijke weefselstructuur geheel verloren gegaan; op de grens naar de randgebieden worden grote holten gevonden die met een gestolde massa van het débris, waarin cel- en vaatresten zichtbaar zijn, gevuld zijn. Macrophagen en gedegenereerde phagocyten komen hierin nog duidelijk voor. Evenals in het vorige stadium worden in de randgebieden om de vaten rondkernige cellen tussen de gedegenereerde en geschrompelde phagocytenresten waargenomen. NEUBüRGER, MEESSEN en STOCHDORPH, en BLACKWOOD stelden dat zij lymphocyten zijn. De herkomst van deze cellen is niet duidelijk. Het is wellicht mogelijk dat er een diapedese en migratie van de lymphocyten en andere rondkernigen ontstaat. Zij is dan weinig massaal en komt in een later stadium dan de granulocytaire diapedese.

HICKS en WARREN (1950) meldden dat deze perifere gliose vanaf de 3e week zichtbaar is. Vanaf de 3e maand treedt de eindtoestand in: de encephalomalacische cyste. Het histopathologisch aspect van de haard ondergaat geen belangrijke veranderingen meer. Microscopisch blijven, zij het ook betrekkelijk spaarzaam, in het débris van de cyste-inhoud, die steeds meer vervloeit, phagocyten en hun necrotische vormen zichtbaar.

Het beloop van het haemorrhagisch infarct verschilt niet wezenlijk van dat van de bleke verweking. De opgetreden bloedingen en de afbraak van de extravasaten leiden tot het bijzondere morfologische aspect van deze encephalomalacieën. In de haemorrhagische infarcten tonen i.h.b. de kleinere vaten de tekenen van peristatische hyperaemie. Zij zijn sterk uitgezet; het lumen is geheel door bloedcellen gevuld. In de grijze stof van de haard, duidelijk meer dan in de witte stof, zijn extravasaten van erythrocyten en andere bloedcellen ontstaan. De capillairen liggen te midden van kleinere en soms lange bandvormige ophopingen van erythrocyten. De diapedese van deze cellen door de vaatwand is meermalen fraai zichtbaar. Om de grotere vaten liggen de bloedcellen in de z.g. perivasculaire ruimten; plaatselijk ook in het parenchym. Ook komen ringbloedingen voor: bloedophopingen om een necrotisch centrum, waarin een vat is te herkennen. Confluentie van deze bloedingen wordt waargenomen. De uitgetreden rode bloedcellen houden gedurende enkele dagen hun vorm. Vanaf de 2e dag echter begint in een deel van de erythrocyten de haemolyse en de celnecrose (HILLER).

Als de phagocyten in beweging komen, nemen zij ook de erythrocyten en hun celresten op. Deze ingestie vindt al vanaf de 2e helft van de eerste week plaats (WEIL, MEESSEN en STOCHDORPH). Dan kan in de phagocyten het haemosiderine, dat bij de afbraak van het haemoglobine ontstaat, als korrelig pigment worden waargenomen. Het kan ook buiten de phagocyten in het necrotisch weefsel worden gevonden, ten dele doordat de phagocyten zelf necrotisch werden. Het kan in de H.E. preparaten niet voldoende worden onderscheiden van het haematoidine dat eerst na 2 weken zou kunnen worden aangetoond. Niet alle erythrocyten zijn in deze tijdsperiode gedesintegreerd; WEIL meldde zelfs dat morfologisch intacte rode bloedcellen nog na verschillende weken kunnen worden gevonden. Het transport van de cellen en van de haemoglobine-afbraakproducten vindt eveneens naar de functionerende vaten en naar de meningen plaats.

Bij de vorming van het littekenweefsel en de kapselwand worden vele phagocyten tussen het vezelnetwerk gevangen. Het pigment van deze cellen en van de extracellulair gelegen bloedafbraakproducten kleurt de cystewand en geeft de oorspronkelijke aard van deze encephalomalacische haarden aan.

In de in formaline gefixeerde cellen komt een artificieel pigment voor dat vermoedelijk door chemische omzetting van het haemoglobine ontstaat. Dit pigment kan storend werken; het is in de H.E. preparaten gewoonlijk donker tot zwart gekleurd en kan grove amorfe massa's vormen in de onmiddellijke omgeving van een bloedingshaard. Uiteraard wordt het niet intracellulair gevonden.

Het dierexperiment biedt de mogelijkheid het tijdstip van ontstaan van een necrose vast te stellen en het beloop van de pathologische processen nauwkeurig te volgen. De verschillen in het tijdstip van inzet der verschillende reactieve processen en in de duur van hun beloop kunnen in het experiment vrij nauwkeurig worden bepaald. In het autopsie-materiaal bestaan deze mogelijkheden uiteraard minder. Bovendien zijn hier de intensiteit en de onderlinge tijdsverhoudingen van de reactieve processen vermoedelijk van een aantal factoren afhankelijk: o.m. van de grootte van de haard en van de verhoudingen van de gebieden met onvolledig en meer totaal versterf, de anatomische toestand van het arteriële systeem der hersenen en de toestand van de circulatie voor de dood (WEIL). SPATZ (1920) heeft de invloed van de leeftijd van het proefdier belicht. Bij jonge konijnen geschieden de afbraak en de opruiming van het dode weefsel over het algemeen snel en grondig; de vervloeiing is volledig. Van kleine haarden blijft een smal litteken over. De encephalomalacische cyste, die uit grotere haarden ontstaat, heeft een circumscripte begrenzing. De cystewand is dun en scherp van het gezonde hersenweefsel afgebakend, de astrogliareactie is minimaal. Soortgelijke kenmerken kunnen in de hersenen van kinderen worden teruggevonden (MEESSEN en STOCHDORPH).

Het kan dan ook worden gesteld dat de anatomische, physiologische en pathologische karakteristieken van de patiënt, alsmede de duur en de wijze van de circulatiestoornis vermoedelijk mede van invloed zijn op het beloop van de pathologische processen in de verwekingshaard.

De bepaling van de ouderdom van de haard kan in dit verband dan ook slechts approximatief geschieden. Bij deze bepaling wordt van het tijdsprofiel in het beloop der verschillende reactieve processen en hun onderlinge verhoudingen gebruik gemaakt. De gegevens die terzake uit het dierexperiment werden verkregen, zijn om bovengenoemde reden slechts beperkt bruikbaar. Er is desondanks overeenstemming in de inzet van de reparatieve gebeurtenissen. Zeer vroeg al, binnen de eerste 24 - 48 uur na het ontstaan van de necrose, beginnen alle reactieve processen op gang te komen. Het verschil met het dierexperiment ligt in de variatie van de ontwikkeling, het maximum en de regressie van de processen bij de verschillende autopsie-gevallen, niet alleen voor wat de intensiteit der verschijnselen betreft, maar ook met betrekking tot de tijdsruimte der processen (MüLLER, 1930; WOLFF, 1932; HILLER). MüLLER stelde dat het onderzoek in het algemeen niet meer kan aangeven dan de vaststelling van het tijdstip waarop de zichtbare verschijnselen op zijn vroegst kunnen zijn opgetreden: de vaststelling dus van de minimale duur van de onderzochte haard.

Voor de beoordeling van de ouderdom der verwekingshaarden werd uit de literatuur een richtsnoer opgesteld dat uit de gemiddelden der soms uiteenlopende waarden werd samengesteld (LHERMITTE en SCHAEFFER; SPIELMEYER; NEUBüRGER; BöHNE; CONE en BARRERA; WOLFF, 1932; HILLER; HICKS; WEIL; SCHEINKER, 1947; MEESSEN en STOCHDORPH; BLACKWOOD; JACOB). Zo ontstond een schema dat een approximatief inzicht geeft in het beloop der histopathologische veranderingen. (Schema Ib). De methode der gemiddelden werd gebezigd omdat het niet steeds even duidelijk was in hoeverre de opgegeven waarden betrekking hadden op waarneming van verwekingshaarden in menselijke cerebra.

Schema Ib. Richtlijnen voor de ouderdomsbepaling van de verwekingshaard:

1e week

1e helft: Z.g. ischaemische necrose van gangliëncellen nog goed zichtbaar. Leucostase, leucodiapedese en infiltratie van het necrotische weefsel door leucocyten. Begin van proliferatieve reacties in de functionerende vaten. Toename van overlevende microgliacellen. Satellitose en neuronophagie.

2e helft: Het degeneratieve celtype van SPIELMEYER maakt plaats voor ernstiger vormen van gangliencelnecrose. De leucocyteninfiltratie loopt af; vele necrotische bloedcellen. Toename van de proliferatieve vaatwandafwijkingen. Phagocyten raken uit de vaatwand los en migreren in het dode weefsel. Geleidelijk aan toenemende infiltratie van deze en van de microglia afkomstige cellen in het necrotische weefsel.

2e week : Vrijwel geen leucocyten meer, tenzij necrotische resten. Geleidelijk aan maximale infiltratie van het necrotische weefsel door de phagocyten. Vele macrophagen. Degeneratieve vormen geleidelijk meer zichtbaar. Tegen het einde van de week wordt concentratie van reactieve vormen van de astroglia in de periferie van de haard zichtbaar.

3e week en ouder : Geleidelijk afname van de infiltratie door phagocyten. Concentratie van degeneratieve vormen om de perivasculaire ruimten en om kleine bloedvaten. Toenemende concentratie van reactieve astrocyten in de periferie van de haard en vorming van een perifere gliose. Vervloeiing van het dode materiaal geleidelijk zichtbaar.

3e maand en ouder : De encephalomalacische cyste is in beginsel gevormd. Consolidatie van de cystewand. Het morfologisch aspect van de haard ondergaat geen fundamentele veranderingen meer.

In het eigen materiaal kon de bruikbaarheid der richtlijnen op beperkte schaal worden beproefd. Bij de recente grote en middelgrote haarden kon n.l. de inzet en de duur van het ziektebeeld betrouwbaar worden geschat. Dit was veel minder mogelijk bij de oudere verwekingen, i.h.b. bij de kleinere. Voor een deel lag dit aan het feit dat deze haarden kennelijk geen opvallende ziektebeelden hadden gegeven, voor een ander deel aan de omstandigheid dat de anamnese moest worden verkregen van personen, ook familieleden, die blijkbaar maar weinig contact met de patiënt hadden.

Om tenminste enige vergelijking met de literatuur-gegevens te verkrijgen, zijn de histopathologische aspecten van het eigen materiaal in een eenvoudige tabel samengevat (tabel Ic, bldz 135). Hierin werden de gegevens alleen dan genoteerd als zij enige omvang hadden verkregen en dus bij routine-onderzoek betrekkelijk makkelijk konden worden gevonden. Van een quantitatieve weergave is verder afgezien. Het op de ouderdom der haarden controleerbare materiaal was n.l. te klein om, gezien de bovenvermelde variabiliteit in het beloop van het verwekingsproces, in dit opzicht bruikbare gevolgtrekkingen mogelijk te maken. Een voorlopige indruk terzake werd wel verkregen.

Ook werd afgezien van de weergave van het onderscheid tussen het ischaemische en de andere typen van gangliënceldegeneratie. Bij de gebruikte kleurtechnieken was dit n.l. niet voldoende scherp doorvoerbaar om het als tijdscriterium te kunnen gebruiken. Wel werd sterk de indruk verkregen dat het ischaemische type inderdaad na de 1e week niet meer wordt gezien; ook dat het in de laatste helft van de 1e week reeds minder frequent is dan daarvoor.

De sleutel tot de tabel is als volgt:

- leucocytenreactie: indien leucodiapedese en migratie der witte cellen in meer dan 1 van 5 niet aansluitende gezichtsvelden (vergroting 80x) werden aangetroffen, werd: + genoteerd; anders: -. Deze notering is in overeenstemming met de beperkte opzet van het onderzoek dat slechts een benaderend inzicht geeft in het voorkomen en de omvang der reactieve processen. Het teken: -, betekent dan ook niet meer dan: vermoedelijk geen algemeen voorkomen der leucocytenreactie. Op dezelfde wijze kwam de notitie van de degeneratieve celvormen tot stand. Degeneratief werden de leucocyten genoemd als zij pyknotische, donkere kernen hadden en perivasculair of om de perivasculaire ruimten werden aangetroffen. Soms was er bovendien een sterk eosinophiel plasma.
- vaatwandproliferatie: indien de proliferatieve verschijnselen van de capillairen en de grotere vaten in meer dan 1 van 5 niet aansluitende gezichtsvelden werden aangetroffen, werd: + genoteerd; anders: -.
- phagocytenreactie: indien phagocyten in meer dan 1 van 5 niet aansluitende gezichtsvelden werden aangetroffen werd: + genoteerd; anders: -. Ontwikkelingsvormen werden mesenchymale phagocyten genoemd, die het verband met de vaatwand hadden verloren maar nog niet het typische aspect der macrophagen hadden. Degeneratieve cellen waren phagocyten die een geschrompeld, onregelmatig cellichaam hadden, dat vaak vacuolen en débris, eventueel bloedpigment, bevatte, en die een pycnotische kern hadden. De ligging in de buurt van vaten was geen obligaat criterium. Bij de leucocyten is dit wel verplicht gesteld omdat het onderscheid met de niet-degeneratieve vormen hier moeilijk bij kon zijn.

- astrogliareactie; de notitie werd hier op dezelfde wijze verricht. Alleen reactieve vormen, die één of twee blazige kernen en een eosinophiel plasma hadden, werden geteld. Van perifere gliose werd gesproken als in het HOLZER of MALLORY preparaat in de randgebieden van de haard de gevormde gliavezels als zodanig zichtbaar waren en er een aanduiding was van de vorming van een netwerk der vezels.
- cystevorming: cysten werden genoemd: haarden van necrose waarin de oorspronkelijke weefselstructuur geheel of grotendeels was verdwenen en die door weefseldefecten geheel of gedeeltelijk van de omgeving waren gescheiden. In deze massa kwamen, vooral in de randen, phagocyten en hun degeneratieve vormen voor; in het omgevende gebied lagen reactieve astrogliacellen en was er perifere gliose. Indien er een cyste macroscopisch al aanwezig was, werd eerst na de waarneming van astrogliareactie en/of perifere gliose: + genoteerd.

Voorzover dit in het eigen materiaal te controleren was, blijken de gegevens van de tabel in overeenstemming met de uit de literatuur verkregen richtlijnen.

De leucocytenreactie trad vroeg op en was kortstondig: na $\pm 1\frac{1}{2}$ week, vaak eerder al, waren deze cellen, althans in enige omvang, niet meer zichtbaar. De leucodiapedese en de daaropvolgende migratie kwamen algemeen vrijwel uitsluitend in de eerste dagen van de verweking voor; later in de 1e week werden overwegend degeneratieve vormen gevonden. Een uitzondering vormden de waarnemingen van de gevallen S 168, S 212, S 280. Hier werd bij een geschatte klinische duur van langer dan $1\frac{1}{2}$ week, althans in enkele preparaten, leucocytaire reactie gevonden. In S 168 was de betrokken haard evenwel asymptomatisch gebleven; zij lag in de hemisfeer van de grote hersenen, die homolateraal was aan de hemiplegie van de patiënt en kan dus later zijn ontstaan. In de andere gevallen was enkele dagen voor de dood een exacerbatie der algemene en locale neurologische afwijkingen opgetreden. Bij S 280 kon een recent deel van een oudere partij in de haard worden onderscheiden. Een uitzondering op de bovengestelde regel leken deze gevallen dan ook niet te vormen.

De vaatwandproliferatie was ook reeds in de eerste week al in enige omvang aanwezig. Zij lijkt lang te blijven bestaan. Ofschoon het aantal controleerbare gevallen te klein was om het beloop van deze reactie te vervolgen, bestaat de indruk dat de vaatwandreactie eerst na de 2e helft van de 1e week een grote uitbreiding en intensiteit verkrijgt en dat de duur der opvallende verschijnselen beperkt is van 1 - $\pm$ 8 weken. In de oudere gevallen is het aspect der reactie minder opvallend of is zij afwezig.

De phagocytenreactie zette eveneens in de eerste week in. De grote bloei kwam later; het beloop was vrijwel parallel met dat van de vaatwandreactie.

De astrogliareactie werd iets later gevonden; laat in de 2e week was zij meestal, althans in enige omvang zichtbaar. De cellen waren dan nog betrekkelijk schaars aanwezig; een duidelijke reactie werd in de haarden, die 2, 3, $4\frac{1}{2}$, 6, 8, 32, 40, en 110 weken oud waren, gevonden. Ook in dit opzicht was het controleerbare materiaal te klein om een bruikbare gevolgtrekking m.b.t. het beloop der reactie mogelijk te maken. Perifere gliose was ongeveer in dezelfde tijdsperiode zichtbaar; duidelijk vorming van een netwerk werd eerst vanaf de 3e week gezien.

Microscopische tekenen van cystevorming werden in haarden vanaf $4\frac{1}{2}$ week gevonden; macroscopische cysten werden in de haarden, waarvan de duur bekend was, vanaf 32 weken gevonden.

Het lijkt er dan ook op dat de richtlijnen, die uit de literatuur werden opgesteld, het beloop der verwekingen approximatief aangeven en dat een benaderende schatting van de duur van een verweking veelal mogelijk is. Vermoedelijk zal zulk een evaluatie, zoals door MüLLER werd gesteld, het veiligst op deze wijze kunnen geschieden dat zij beperkt blijft tot een uitspraak over de minimale duur van de laesie.

Daarbij moet in het oog worden gehouden dat deze methode in een aantal gevallen, dat vermoedelijk klein is, faalt. Voor een deel geschiedt dit, zoals in de 2 gevallen van "hémiplégie sans matière" in dit materiaal, doordat er geen genoegzaam weefselverval is, zodat de eenvoudige histopathologische technieken falen. Voor een ander deel doordat de weefselreactie uitblijft zodat op zijn best enkel verschijnselen van gangliëncel-degeneratie en demyelinisatie worden gevonden. Dit bleek n.l. het geval bij de enige haard in de medulla oblongata in deze reeks (S 301). In dit geval, dat ongeveer een week duurde, werden reactieve verschijnselen in en aan de periferie van de haard niet gevonden. Wellicht zou in zulke

gevallen moeten worden gepostuleerd dat het neurologisch defect aanvankelijk "sans matière" was en dat eerst later, vlak voor de dood, een substraat van encephalomalacie ontstond.

In samenvatting kan uit het onderzochte materiaal het volgende worden weergegeven:

- Bij 36 gevallen van encephalomalacie bleek in 1 geval een uitgebreide thrombose van de sinus sagittalis superior te bestaan. Hierdoor was in elke hemisfeer van de grote hersenen een groot haemorrhagisch infarct ontstaan. Het infarct in de linker hemisfeer bevatte een grote bloeding (doorsnede $> 1\frac{1}{2}$ cm).
- In de overige 35 cerebra werden 43 haarden van recente encephalomalacie en 12 oude verwekingsresten gevonden. Van de recente haarden lagen 40, d.i. 93%, in de grote hersenen. Eén lag in het cerebellum; één in de pons; de derde in de medulla oblongata. Van de 12 oude verwekingsresten lagen 10 in de grote hersenen, 1 in het cerebellum en 1 in de pons.
- Van dit totaal van 43 recente encephalomalacieën waren 32 een bleek en 11 een haemorrhagisch infarct. Op twee na waren alle bleke infarcten groot of middelgroot. Alle haemorrhagische infarcten waren groot of middelgroot.
- Van de 40 recente verwekingen in de grote hersenen lagen 24, t.w. 19 bleke en 5 haemorrhagische infarcten in de linker en 16, t.w. 11 bleke en 5 haemorrhagische infarcten in de rechter hemisfeer. De cerebellumhaard lag in de linker hemisfeer; de ponshaard overwegend rechts; de verweking in de medulla oblongata lateraal in de linker helft.
- Vrijwel alle recente verwekingen lagen in het stroomgebied van een hersenarterie; er was één geval van verweking (bleek infarct) in het grensgebied van de rechter a. cerebri media met de a. cerebri anterior en de a. cerebri posterior. De meeste haarden lagen in het stroomgebied van een a. cerebri media, t.w. 25 bleke en 7 haemorrhagische infarcten. In het areaal van een a. cerebri anterior lagen 4 haarden, t.w. 3 bleke verwekingen en 1 haemorrhagisch infarct. In het gebied van een a. cerebri posterior lagen 1 bleek en 2 haemorrhagische infarcten. De haard in het cerebellum lag in het areaal van een a. cerebelli superior; de haard in de medulla oblongata in het areaal van een a. cerebelli inferior posterior.
- Inklemming in de incisura tentorii kwam in 8 cerebra, d.i. 23% voor.
- Verwekingshaarden werden ook gevonden in 4 hersenen van een materiaal van 51 grote hersenbloedingen. In 3 van deze hersenen waren kleine encephalomalacische cysten aanwezig; in het vierde een recent haemorrhagisch infarct in de andere hemisfeer van de grote hersenen dan waarin de bloeding lag.
- In 2 gevallen, waarin op goede klinische gronden een verweking in een hemisfeer van de grote hersenen werd vermoed, bleken de cerebra geen macroscopische afwijkingen te bevatten.
- Uit het histopathologische aspect der verwekingen is in vele gevallen een benaderende schatting van de minimale duur der encephalomalacie mogelijk.
- Opvallend is de veelvuldigheid der encephalomalacieën, ook als van de oude verwekingsresten wordt afgezien. In het materiaal waren 7 cerebra, d.i. 20% van de 35, waarin meer dan één middelgroot of groot recent infarct voorkwam. Multipele haarden wekken het vermoeden op thrombose van de grote veneuze vaten, al dan niet als complicatie bij een cerebrovasculair accident aanwezig, of op inklemming in de incisura tentorii, eveneens als complicatie van een verweking (verweking in het gebied der aa. cerebri post. bij incisuriële inklemming). In 4 van de 7 cerebra konden deze mogelijkheden door de aard der verwekingen, de topografie der haarden en/of de afwezigheid van inklemmingsverschijnselen worden uitgesloten. In de 3 overige gevallen (S 133, S 138, S 168), waarin de grote hersenen bilateraal haemorrhagische infarcten bevatten, is het weinig aannemelijk, dat thrombose in de sinus durae matris of van grote veneuze vaten over het hoofd was gezien; de haarden waren ook duidelijk aan het stroomgebied van een hersenarterie gebonden.

HOOFDSTUK II
DE PATHOGENESE VAN DE VERWEKING.

Indeling:

De afwijkingen van het lumen der hersenarteriën 29

De collaterale circulatie 35

Het volumen der cerebrale circulatie 46

Schematisch overzicht van pathogenetische factoren 52

Schema's en tabellen

- tabel IIa. Vaatafsluiting bij recente verwekingen in de hemisferen der grote hersenen. 54
- schema IIa. Anastomosen in het arteriële stelsel der hersenen. 36
- schema IIb. De pathologie der verweking. 52
- tabel IIb. Enkele klinische en pathologisch-anatomische gegevens in het eigen materiaal. 54

In vele gevallen van encephalomalacie toont het postmortale onderzoek aan dat er een obliteratie of een ernstige vernauwing van het lumen in de regionale hersenarterie bestaat. Vaak wordt de afsluiting, event. de stenose, door een thrombose gevormd die met een plaatselijke atheromateuze vaatafwijking samenhangt, of is er een stenose door een atheromateuze plaque. In andere gevallen is er een embolus die afkomstig is van een thrombus die in het linker hart, de aorta ascendens, de aortaboog, de a. anonyma, het proximale deel der aa. subclaviae, of in de stamvaten van het arteriële stelsel van de hersenen: de aa. carotides of vertebrales, is ontstaan.

Veel minder vaak komt het voor dat de lumenafwijkingen door een andere vaatwandziekte dan de atherosclerose ontstaan; evenzo is een embolus, die niet van een thrombus afkomstig is, bij de verweking ongewoon, al werd embolische versleping van atheromateus materiaal beschreven (WINTER, 1957); DAVID c.s., 1963; STURGILL en NETSKY, 1963).

Zo is het begrijpelijk dat een theorie, die een eenvoudige verklaring voor het ontstaan van de encephalomalacie gaf, sinds het midden van de vorige eeuw vrijwel algemeen geldigheid verkreeg: een ernstige vernauwing van het lumen van een hersenarterie, à fortiori een occlusie door een thrombus of een embolus, zou de oorzaak zijn van de encephalomalacie. Deze opvatting sloot aan bij de mening dat de hersenarteriën eindarteriën zouden zijn in de zin die sinds COHNHEIM aan dit begrip werd gegeven: arteriën die enkel door praecapillaire en capillaire anastomosen met naburige vaten zijn verbonden en dan ook een vrijwel niet door de overige hersencirculatie te beïnvloeden, eigen stroomgebied hebben.

Deze opvatting kan, althans in deze vorm, niet langer worden gehandhaafd. Het blijkt n.l. dat de samenhang tussen de encephalomalacieën met de daarbij gevonden lumenafwijkingen minder hecht en rechtlijnig is dan op basis van de genoemde onderstelling mag worden verwacht. Dit is vooral duidelijk geworden voor wat de relatie tussen de lumenafwijkingen en de daarbij voorkomende haarden betreft: bij dezelfde graad van afsluiting is er variatie in de grootte en de intensiteit der daarbij gevonden haarden.

NOTHNAGEL (1877) was één der eersten die er op wezen dat in een deel van de verwekingen geen afsluiting van de toevoerende hersenarteriën wordt gevonden. FOIX, HILLEMAN en LEY (1927) zagen van 63 gevallen van encephalomalacie slechts in 30 gevallen een obliteratie van de toevoerende hersenarterie; in nog 14 gevallen was er een ernstige stenose. HICKS en BLACK (1949) vonden een ernstige lumenvernauwing, event. occlusie, in 11 van 23 gevallen. In 1951 meldde HICKS en WARREN slechts in 40 van de 100 gevallen een ernstige stenose of obliteratie te hebben waargenomen. MOOSSY (1959) nam in zijn onderzoek, dat de atherosclerose der intracraniële arteriën betrof, 17 gevallen van encephalomalacie waar. In 12 daarvan kon de verweking als doodsoorzaak worden beschouwd. Nochtans werd bij 8 van deze grote haarden geen occlusie van de toevoerende arteriën gezien. Ook uit de getallen van YATES en HUTCHINSON (1961; HUTCHINSON, 1961) blijkt een ongunstige verhouding: bij 74 haarden van encephalomalacie werd 15 maal een occlusie en 7 maal een ernstige vernauwing gezien van de toevoerende hersenarterie.

De resultaten van een omvangrijk onderzoek werden door BAKER, DAHL en SANDLER in 1963 beschreven. Van 1120 cerebra waren de aard en localisatie der aangetroffen afwijkingen en de graad van atherosclerose van de intracraniële arteriën bekend. Er waren 291 verwekingen. Een ernstige vernauwing der regionale arteriën, waardoor de diameter van het lumen tot op de helft of minder was vernauwd, of een occlusie, was er in 145 gevallen. Een gunstiger verhouding vond CARTER (1964) in een kleiner materiaal. In 28 van 80 gevallen vond hij geen duidelijke lumenvernauwing; in de overige 52 wel.

LOEB en MEYER (1965) berekenden uit de literatuur en uit hun eigen ervaring, dat van 250 gevallen van verweking in het mesencephalon of de pons in 100, d.i. 40%, geen afsluiting van de betrokken hersenstamarteriën of de a. basilaris werd gevonden.

Uiteraard hebben deze cijfers slechts betrekkelijke waarde. Technische tekorten kunnen er in een deel van de gevallen de oorzaak van zijn geweest dat bestaande lumenvernauwingen niet werden opge-

merkt. Bij de kleine verwekingshaarden b.v. is het vrijwel ondoenlijk naar lumenveranderingen in de betrokken intraparenchymateuze arteriën te zoeken. Dit kan n.l. slechts door tijdrovend onderzoek van seriesneden geschieden.

Bovendien kunnen secundaire veranderingen in de thrombus (organisatie en kanalisatie) en van de embolus (fragmentatie en distale versleping, lysis) de herkenning van de plaats gehad hebbende vaatafsluiting bemoeilijken of zelfs onmogelijk maken.

Het dierexperiment geeft de mogelijkheid van snelle veranderingen in het embolisch materiaal aan. HILL en medewerkers (1955) spoten bij honden gestold eigen bloed via de a. carotis communis in de cerebrale circulatie en bewerkstelligden op deze wijze embolische encephalomalacieën. Na een interval van gemiddeld enkele dagen vonden zij in 6 van hun gevallen geen spoor van het ingespoten materiaal terug, macroscopisch noch microscopisch, ofschoon er duidelijk verwekingshaarden waren gevormd.

Ook bij het klinische onderzoek lijkt in sommige gevallen fragmentatie of lysis van een embolus voor te komen, wellicht ook fragmentatie van een thrombus. Door herhaling van de angiografie kan soms n.l. de hernieuwde doorgankelijkheid van een aanvankelijk afgesloten stamvat of hersenarterie worden aangetoond (GANNON en CHAIT, 1962; DALAL, SHAH en SHETH, 1965). Bij hun onderzoek van het effect van thrombolytische therapie zagen MEYER c.s. (1963) en ZATZ en medewerkers (1965) in sommige gevallen een spontane verdwijning van een lumenafsluiting. ZATZ c.s. toonden aan dat dit herstel reeds binnen enkele uren na het vermoedelijke ontstaan van de afsluiting door herhaling van de angiografie kan worden aangetoond. Daarom meenden zij dat er een kortdurende periode na het ontstaan van een afsluiting is waarin angiografie nog het meest betrouwbaar is. Daarna neemt haar bewijskracht af.

Deze secundaire factoren en de gesignaleerde technische gebreken van het onderzoek brengen een element van onzekerheid in de waardering van gevonden tekorten in de samenhang tussen de verwekingen en de daarbij voorkomende ernstige lumenafwijkingen der hersenarteriën. Alhoewel het zeer moeilijk zal zijn de daadwerkelijke betekenis van deze factoren voor de problematiek van de onvoldoende samenhang, ook maar bij benadering, vast te stellen, lijkt het niet redelijk te verdedigen dat dit tekort geheel door deze factoren zou kunnen worden verklaard. In een deel van deze gevallen immers kan de ernstige lumenvernauwing of -afsluiting elders, in het gebied der stamvaten van het arteriële stelsel der hersenen, ook de a. anonyma of het proximale deel der aa. subclaviae, worden gevonden.

De klinische analyse (angiografie) en het autoptische onderzoek hebben n.l. aangetoond dat bij de encephalomalacie ook in deze vaten een ernstige lumenafwijking kan voorkomen. In verband met de betrekkelijke ontoegankelijkheid van de aa. vertebrales in de cervicale wervelkolom en de moeilijkere techniek van de directe angiografie van deze vaten is dit onderzoek vooral op de carotiden gericht geweest. Belangrijke bijdragen aan de kennis der lumenafwijkingen in deze vaten hebben o.a. CHIARI (1906), HUNT (1914), MONIZ en medewerkers (1937), HULTQUIST (1942), JOHNSON en WALKER (1951) en FISHER (1951, 1954) geleverd. De angiografie toont betrekkelijk vaak in geval van een encephalomalacie in de hemisferen der grote hersenen een ernstige lumenafwijking in de homolaterale a. carotis, meestal in de a. carotis interna, aan. De berekende percentages variëren zelfs van 36 tot 61% van alle aangetoonde vaatafsluitingen (LIVINGSTON c.s., 1955; RISHEDE, 1957; KEIRNS en WHITELEATHER, 1959; MC.DOWELL c.s., 1959; BAUER c.s., 1962). HUNT was één der eersten die van deze occlusies voor de verklaring van de encephalomalacieën zonder aantoonbare vaatafsluiting der hersenarteriën gebruik maakten; hij stelde dat de pathogene betekenis van deze occlusies overeen zou kunnen komen met die van de afsluiting der regionale hersenarterie.

Een grote invloed ging in dit opzicht van de publicaties van YATES en HUTCHINSON uit (HUTCHINSON en YATES, 1956; YATES en HUTCHINSON, 1961; HUTCHINSON, 1961). Deze onderzoekers verrichtten een volledig autoptisch onderzoek van het arteriële stelsel der hersenen in 100 gevallen waarbij encephalomalacie, al dan niet als complicatie, klinisch werd vermoed. Ernstige lumenafwijkingen (significante stenosen of occlusies) kwamen in 33% van deze gevallen in het extracraniële deel der stamvaten voor, t.w. 21 afsluitingen en 56 ernstige vernauwingen bij de aa. carotides en 16 occlusies en 41 ernstige stenosen bij de aa. vertebrales. Vaak gezien werd een combinatie van afwijkingen in beide systemen, de z.g. carotico-vertebrale stenose.

Er werd in 35 cerebra een totaal van 74 macroscopisch waarneembare verwekingen gevonden.

Bij 7 van deze hersenen bestonden uitsluitend afwijkingen der intracraniële arteriën; bij 14 andere combinaties van extra- en intracraniële vaatafwijkingen; in de resterende 14 uitsluitend afwijkingen in het extracraniële deel der vaten. Een ernstige afwijking van de regionale hersenarterie bestond in 40% der haarden; in 8 van de 35 hersenen kwamen evenwel ernstige afwijkingen in het extracraniële deel der vaten voor.

ADAMS en FISHER (1961) stelden dan ook dat door een volledig onderzoek van het arteriële stelsel bij grote, recente encephalomalacieën in een hoog percentage der gevallen een ernstige lumenafwijking in het toevoerende arteriële systeem: het stamvat of een tak daarvan, de betrokken hersenarterie, kan worden gevonden. Zij maakten in dit opzicht een onderscheid tussen atherosclerotische vaatwandafwijkingen, die met thrombusvorming gepaard gaan, en de embolie. Bij de thrombose zou in meer dan 90% van verse, grote verwekingshaarden een afsluiting in het toevoerende arteriële systeem, extracranieel en/of intracranieel, kunnen worden aangetoond. Bij de embolie kan een fragmentatie van het materiaal en een distale versleping der deelstukken voorkomen, zodat in die gevallen de haard ogenschijnlijk niet in samenhang staat met een vaatafsluiting. Zo verklaren de auteurs het dat zelfs bij de verse, grote encephalomalacieën in 20 - 25% der gevallen geen opvallende lumenafwijkingen in de toevoerende arterie wordt gevonden. In een deel van hun gevallen toonden zij de distale versleping van embolusfragmenten aan.

In het eigen materiaal werden 15 recente grote haarden aangetroffen die in een hemisfeer der grote hersenen lagen, t.w. 12 bleke en 3 haemorrhagische infarcten. In 3 gevallen was de haard, klinisch en histopathologisch geschat, hoogstens 2 weken oud; de andere waren niet langer dan hoogstens een week voor de dood van de patiënt ontstaan (tabel IIa). Er werden bij de obductie (Pathologisch Laboratorium) 7 occlusies van de toevoerende arteriën waargenomen. Met uitzondering van 1 geval van embolie, waren de vaatafsluitingen ontstaan door een thrombus die op een plaatselijke atheromateuze vaatwandafwijking was gevormd (tabel IIa, pag. 32).

Dit waren de resultaten van een routine-onderzoek waarbij een belangrijk deel van het extracraniële beloop van de aa. carotides internae en ook het intra-ossale deel niet werd onderzocht. In 2 van deze gevallen werd evenwel bij het klinische onderzoek carotis-angiografie verricht waardoor het distale deel van de aa. carotides communes en het gehele beloop van de aa. carotides internae (en externae) en hun hersenarteriën in beeld werden gebracht. Ernstige lumenafwijkingen werden niet aangetoond, zodat gesteld kan worden dat bij tenminste 2 van de 8 haarden zonder regionale vaatafsluiting, d.i. 25%, bij een redelijk volledig onderzoek geen ernstige lumenafwijkingen in het toevoerende arteriële systeem van het bevloeiingsgebied, waarin de verweking lag, kon worden aangetoond. Hoe groot het werkelijke percentage is, kan slechts door een gericht onderzoek bij grote verwekingen van zeer korte duur worden aangetoond.

In dit opzicht lijkt het van belang dat de verklaring door aanname van embolie waarbij fragmentatie optrad, die ADAMS en FISHER voor de verklaring van het tekort in samenhang van de lumenafwijkingen met de grote, recente verwekingen in hun materiaal gaven, niet geheel bevredigt. Zij vonden een doorgankelijk lumen voornamelijk bij haemorrhagische infarcten en zij veronderstelden dat deze infarcten vrijwel uitsluitend door embolie ontstaan (FISHER en ADAMS, 1951); een opvatting die door KUBIK (1951) en HILLER (1951) tijdens de op de mededeling volgende discussie al werd bestreden. Ook volgens DEELMAN, 1940; FAZIO, 1949; HAIN c.s., 1952; COHEN, 1955; BLACKWOOD, 1958 en FARIS c.s., 1963, is de embolie niet de enige belangrijke oorzaak van het haemorrhagisch infarct.

In het eigen materiaal bleken slechts 2 van de negatieve gevallen haemorrhagische infarcten te zijn; de 6 andere waren bleke verwekingen.

Het was evenwel juist dit onderzoek van de stamvaten dat licht wierp op de variabele betrekkingen die tussen de vaatobstructies en de daarmee samenhangende encephalomalacieën bestaan. Meer dan de uitkomst van het onderzoek naar het voorkomen van ernstige lumenafwijkingen, is het dit aspect van de relatie van de haard met de daarbij voorkomende lumenafwijkingen geweest dat de geldigheid van de oude opvatting heeft ingeperkt. De gebleken variabiliteit in de haardvorming bij dezelfde localisatie en intensiteit van vaatafsluiting laat geen andere gevolgtrekking toe dan dat ook andere factoren, die kennelijk niet minder belangrijk zijn dan de lumenafwijkingen, in de pathogenese moeten worden betrokken.

Het beste is de variabiliteit bekend geworden bij de vaatafsluiting van de a. carotis interna. Occlusie van dit vat kan met een scala van encephalomalacieën gepaard gaan die reikt vanaf de haarden, die een groot deel van de homolaterale grote hersenen omvatten, tot aan situaties toe waarin vrijwel geen macroscopische afwijkingen in cerebro worden gevonden (o.m. HULTQUIST, 1942; FISHER, 1951, 1954; EMBLEM, 1961). Opvallend is dat de haarden in dit stroomareaal gewoonlijk niet het gehele bevloeiingsgebied beslaan. METTLER c.s., 1954; ZüLCH, 1961; en LOEB en MEYER stelden dat zowel in het stroomgebied der carotiden als in dat van het vertebrales-basilaris areaal de grote verwekingen ("Totalinfarkt" van ZüLCH) weinig frequent zijn.

Ook door het angiografisch onderzoek is het bekend geworden dat een afsluiting van de a. carotis interna kan bestaan zonder dat er klinische afwijkingen zijn, zodat de vorming van een wat grotere verwekingshaard onwaarschijnlijk is. Deze toestanden kunnen ook bij afsluiting van een a. vertebralis voorkomen (FISHER, 1958; GURDJIAN c.s., 1960). Zelfs een combinatie van extracraniële occlusies kan asymptomatisch zijn: de beide aa. carotides internae b.v. of een afsluiting van een a. carotis interna en van een a. vertebralis (FISHER, 1958; FIELDS c.s., 1961; WHISNANT c.s., 1961; SCHEINBERG, 1964).

In mindere mate komt deze variabiliteit bij een obstructie in het lumen van de hersenarteriën voor. Ook bij deze vaten kan echter een occlusie bestaan zonder dat er een encephalomalacie op volgt (o.m. LEY, 1931; FISHER, 1958; DENNY-BROWN, 1960; YATES en HUTCHINSON, 1961).

In het eigen materiaal werden 2 gevallen van afsluitende thrombus van een hersenarterie gezien, die niet met een encephalomalacische haard samenging (S 129, S 179); de 2 gevallen van hemiplegia sine materia.

Het eerste geval betrof een 61-jarige vrouw die voor een recto-vesicale fistel werd geopereerd. Op de 12e postoperatieve dag ontstond een cerebrovasculair accident. Vijf dagen later overleed patiënte. Bij de hersensectie (Pathologisch Laboratorium) werd in de linker a. cerebri media, distaal van de afsplitsing der aa. perforantes, een obliterende thrombus gevonden, die reeds in het begin van organisatie was. Er was, lateraal van de kop van de linker nucl. caudatus, in de capsula interna een kleine verwekingscyste. Macroscopisch noch histopathologisch waren er in het gebied van de a. cerebri media tekenen van een recente verweking.

In het tweede geval ontstond bij een 73-jarige vrouw, die voor commotio cerebri werd behandeld, op de 7e ziektedag plotseling een cerebrovasculair accident. Vier dagen later overleed zij. Bij de hersensectie (Pathologisch Laboratorium) werd in de betrokken a. cerebri media een recente thrombus gevonden die niet geheel afsluitend was. Daarnaast was er in de contralaterale a. carotis interna ter hoogte van de siphon een obliterende, recente thrombus ! Een encephalomalacie was macroscopisch noch histopathologisch waar te nemen.

Nog op andere wijze blijkt de variabiliteit van samenhang tussen de obstructie in de vaatstammen en de daarbij eventueel voorkomende encephalomalacieën. Bij het systematische autoptische onderzoek van de halsvaten van op oudere leeftijd overleden personen blijken n.l. betrekkelijk vaak ernstige lumenafwijkingen voor te komen zonder dat er klinische en pathologisch-anatomische aanwijzingen voor een cerebrovasculair accident zijn.

Zo vond SAMUEL (1956) 15 gevallen van ernstige lumenvernauwing door atherosclerose van de carotiden, waaronder 5 occlusies, bij autopsie van 82 patiënten, waarvan 81 ouder waren dan 45 jaar. In 6 van de 15 gevallen was er geen verwekingshaard. MARTIN, WHISNANT en SAYRE (1960) onderzochten het extracraniële deel van de aa. carotides en vertebrales in 100 autopsieën van op oudere dan 50-jarige leeftijd overleden patiënten. Van de laatste vaten werd slechts het proximale deel tot aan de intrede in de wervelkolom onderzocht. In 40 gevallen was er een ernstige lumenafwijking op basis van atherosclerose van tenminste 1 a. carotis of a. vertebralis. Daarbij waren 11 gevallen met een occlusie van één of meer der halsvaten; in totaal 14 vaatafsluitingen. Negen van deze 11 gevallen hadden bovendien een ernstige stenose in een ander vat dan waarin de vaatafsluiting voorkwam. Van de 40 gevallen van ernstige lumenafwijkingen konden de hersenen in 33 gevallen worden onderzocht. In 16 cerebra werd een haard gevonden. In de 11 gevallen van vaatafsluiting werd in 9 gevallen de occlusie door een atherosclerotische plaque gevormd. In slechts 2 daarvan was er een oude verweking in het stroomgebied van de getroffen vaten. In de resterende 2 gevallen was een thrombus op een atherosclerotische plaque ontstaan; in beide

gevallen was er een letale verweking. CHOI en CRAMPTON (1961) onderzochten bij 80 autopsieën van op 50-jarige of oudere leeftijd overleden patiënten het extracraniële deel van de stamvaten. Er werd in 57 gevallen (± 71%) een stenose of een occlusie van één of meer der vaten gevonden. In 17 daarvan was er een ernstige stenose (diameter tot minder dan de helft vernauwd); in nog 9 gevallen een occlusie. Een verweking werd slechts in 4 gevallen gezien.

Een volledig onderzoek, dat het intra- en extracraniële deel der stamvaten vanaf de oorsprong bevatte, werd door SCHWARTZ en MITCHELL (1961) verricht in 93 gevallen van obductie bij personen die op oudere leeftijd dan 35 jaar waren overleden. In dit materiaal kwam een ernstige lumenvernauwing (diameter tot minder dan de helft vernauwd) van één of meer der vaten in 37 gevallen voor. In 5 daarvan was er een occlusie. In 11 gevallen van de serie was er een encephalomalacie; in 7 andere een hersenbloeding. Alle occlusies gingen, in tegenstelling tot wat uit het materiaal van MARTIN c.s. bleek, met een encephalomalacie gepaard; bij de 32 resterende gevallen van ernstige stenose kwam slechts zes maal een verweking voor. Bij de vergelijking met het materiaal van YATES en HUTCHINSON, dat uitsluitend patiënten betrof, die aan een encephalomalacie waren overleden of bij wie het bestaan van een verwekingshaard klinisch was vermoed, viel het de auteurs op, dat zij in hun ongeselecteerd materiaal ongeveer hetzelfde percentage van ernstige lumenafwijkingen der stamvaten hadden. STEIN c.s. (1962) verrichtten een postmortaal angiografisch en pathologisch onderzoek van het arteriële stelsel der hersenen in 130 autopsiegevallen die afkomstig waren van personen, die grotendeels (114 gevallen) op 50 jaar of ouder waren overleden. Het onderzoek omvatte het extra- en intracraniële deel der stamvaten, de circulus Willisii en de hersenarteriën. In 36 gevallen werd een significante reductie (50% of meer lumenvernauwing), inbegrepen een occlusie (5 gevallen), van het lumen van het extracraniële deel van één of meer stamvaten op basis van atherosclerose gevonden en/of waren er ernstige lumenafwijkingen in de intracraniële arteriën (circulus Willisii en arteriën der grote hersenen). In 4 daarvan kwamen de afwijkingen uitsluitend in de hersenarteriën voor. Een carotico-vertebrale combinatie van afwijkingen was betrekkelijk frequent indien méér dan één stamvat was getroffen. In 14 van deze 36 gevallen waren er één of meer infarcten, veelal kleine en oude verwekingsresten.

In deze gevallen kwam de combinatie van extra- en intracraniële lumenafwijkingen significant meer voor dan in de 22 andere.

De combinatie van extra- en intracraniële lumenafwijkingen is, stelden de auteurs, voor de genese van de verweking van grotere betekenis dan de extracraniële afwijkingen op zich zelf zijn. Ernstige lumenafwijkingen in het extracraniële deel der stamvaten, ook combinaties daarvan in verschillende vaten, komen relatief vaak zonder verweking voor. Bij de 5 occlusies was er in 2 gevallen geen verwekingshaard; in een derde geval werd het cerebrum niet bestudeerd.

Tot een overeenkomstige mening kwamen MC. GEE c.s. (1963). Deze auteurs verrichtten een volledig autoptisch onderzoek van het arteriële stelsel der hersenen, vanaf de oorsprong uit de aortaboog tot en met de hersenarteriën, in 70 gevallen. Het grootste deel der personen was op oudere leeftijd dan 40 jaar overleden. In 26 gevallen was er een ernstige stenose of occlusie van het extracraniële deel der stamvaten; in 15 daarvan in 2 of meer der vaten. In totaal werden 47 ernstige extracraniële lumenafwijkingen geteld; 27 in het carotis-systeem (5 occlusies) en 20 in het vertebralis-systeem (6 occlusies). Een carotico-vertebrale combinatie kwam bij de multipele vaatafwijkingen betrekkelijk vaak voor. In 34 gevallen waren er één of meer verwekingen ! Bij vergelijking van de gevallen met verweking met de rest van het materiaal viel het de onderzoekers op dat de extracraniële afwijkingen geen voldoende verklaring leken te geven voor de verweking. Een combinatie met andere factoren, o.m. stenose of occlusie der intracraniële vaten, was nodig. Verwekingen kwamen in slechts de helft van de ernstige extracraniële carotico-vertebrale afwijkingen voor. Er was geen duidelijke correlatie tussen de extracraniële occlusies en de verwekingen.

Gegevens uit Japans autopsiemateriaal verschaften KAMEYAMA en OKINAKA (1963). Deze onderzoekers gaven de resultaten weer van een onderzoek in 400 gevallen. De personen waren op 60-jarige of oudere leeftijd overleden. Een significante stenose of occlusie in één of meer der extracraniële delen der stamvaten was er in 67 gevallen. Occlusie werd meer in het vertebrales-systeem dan in het carotis-stelsel gevonden. De meerderheid van de gevallen met extracraniële vaatafwijkingen had geen infarct.

Voor deze onderzoekers waren de afwijkingen in het intracraniële deel van het arteriële stelsel belangrijker voor het ontstaan der verwekingen dan de extracraniële stenosen of occlusies. SVARE, TRAVERAS en STEIN (1964) onderzochten angiografisch en anatomisch het extra- en intracraniële deel van de stamvaten in 219 autopsieën. Het grootste deel der personen (92%) was op oudere leeftijd dan 50 jaar overleden; ernstige neurologische afwijkingen waren er niet geweest. In 50 gevallen (22, 8%) was er een significante extracraniële stenose van 1 of meer vaten; 26 daarvan hadden een stenose van 2 of meer vaten. Er waren 3 extracraniële vaatafsluitingen. Een combinatie van extra- en intracraniële vàatafwijkingen werd in 22 van deze gevallen gevonden. Kleine verwekingshaarden, vnl. in de basale gangliën en de capsulae internae gelegen, werden bij 18 van de 50 gevallen gevonden. De auteurs meenden dat bij deze haardjes de combinatie van extra- en intracraniële vaatwandafwijkingen het meest wordt gevonden: 67%, tegen 24% in de 37 gevallen zonder verwekingshaarden. Kort geleden meende ook MOOSSY (1965) na een volledig onderzoek van het arteriële stelsel der hersenen vanaf de oorsprong tot en met de arteriën op het hersenoppervlak in 192 ongeselecteerde gevallen, waarbij 11 verwekingen voorkwamen, dat thrombotische obstructie van de toevoerende hersenarterie vermoedelijk meer pathogenetische betekenis voor de verweking heeft dan atherosclerotische lumenafwijkingen in de stamvaten. Voorzover bij de verwekingen atherosclerotische (en thrombotische) obstructies werden gevonden (7 gevallen), kwamen die steeds in de toevoerende hersenarterie voor, al dan niet vergezeld van thrombose in het extracraniële deel van de stamvaten.

Recent sprak na een onderzoek ook een andere expert: WHISNANT (1965), de mening uit, dat de pathogenetische betekenis van lumenafwijkingen in de stamvaten overdreven wordt. Atherosclerotische afwijkingen kunnen aan de heterolaterale halsvaten even ernstig zijn als aan de zijde die met de verweking overeenkomt.

Deze bevindingen beperken de klinische betekenis van de bij patiënten gevonden lumenafwijkingen der stamvaten. In dit verband kunnen extreme voorbeelden worden aangehaald. Zo zagen MARTIN en medewerkers in hun materiaal een geval waarbij de beide aa. carotides internae en de beide aa. vertebrales vrijwel volledig waren geoccludeerd zonder dat er autoptisch een duidelijke verwekingshaard was. In een discussie vermeldde FIELDS (1961) de ziektegeschiedenis van een patiënt bij wie op verdenking van een subduraal haematoom angiografie werd verricht. Er bleek ondoorgankelijkheid van beide aa. carotides int. en aa. vertebrales te zijn. Ook DONIGER (1963) beschreef een patiënt bij wie angiografisch ondoorgankelijkheid van beide aa. carotides int. en van de a. basilaris werd aangetoond zonder dat er blijvende, ernstige neurologische defecten waren.

In het dierexperiment blijkt afsluiting van één of meer der vaatstammen en van de hersenarteriën doorgaans goed te worden verdragen. Het is zeldzaam dat een onder optimale omstandigheden verrichte occlusie van een a. carotis of van een a. cerebri media door een verwekingshaard wordt gevolgd [THOMPSON en RODE, 1950 (apen); THOMPSON en SMITH, 1951 (apen en katten)]. HANDA (1964) kon bij honden 3 van de 4 vaatstammen onderbinden zonder dat er grove cerebrale haarden door ontstonden. ANDREYEV (1935) kon bij jonge honden zelfs beide aa. carotides communes en beide vertebrales doorsnijden als hij een interval van tenminste 10 - 14 dagen tussen de onderbreking van de beide vaatsystemen in acht nam. Er kwam dan een complexe collaterale circulatie tot ontwikkeling die vlak na de onderbreking al begon, in 4 tot 6 weken voltooid was, waarna de anastomosen nog gedurende maanden in omvang toenamen.

Een zekere conclusie kan uit de genoemde gegevens niet worden gevormd. Zij zijn niet de uitkomsten van volgens een gelijke of equivalente methode verrichte onderzoekingen. Zij geven evenwel de indruk dat de relatie tussen de verwekingshaarden en de lumenafwijkingen minder hecht en eenvoudig is dan mag worden verwacht indien de lumenafwijkingen de belangrijkste pathogenetische factor waren.

ADAMS en FISHER hebben aangegeven dat er in de gevallen van grote, recente verweking bij

atherosclerose in meer dan 90% van de gevallen een samenhang is met een ernstige lumenvernauwing, hetzij in de stamvaten, hetzij in de hersenarteriën. Ook indien dit inderdaad kan worden bevestigd, blijft het belangrijkste vraagstuk: dat van de variabiliteit der gevormde verwekingshaarden bij eenzelfde localisatie en graad van lumenvernauwing, à fortiori het vraagstuk van de vaatocclusie zonder verweking, vooralsnog onopgelost. Het is vooral dit laatste aspect van de relatie der verwekingen met de daarbij gevonden lumenafwijkingen, dat om herziening, althans aanvulling, van de oude opvatting vraagt. Het feit van de verweking en de omvang en intensiteit der daarbij voorkomende afwijkingen worden kennelijk niet uitsluitend door de lumenafwijking van de toevoerende arteriën (stamvat of hersenarterie), zelfs niet door vaatafsluiting, bepaald. De pathogenetische invloed van andere factoren moet mede worden verondersteld.

In dit verband is het nog van belang, dat aan de ernstige stenosen der stamvaten vermoedelijk minder pathogenetische betekenis mag worden toegekend dan aanvankelijk leek (STEIN c.s., MC. GEE c.s., KAMEYAMA en OKINAKA, MOOSSY, WHISNANT). Voor de stenose van de a. carotis communis werd dit nog op bijzondere wijze belicht door BRICE en medewerkers (1964). Zij konden bij patiënten en in het experiment vaststellen dat de afname van de bloedstroom distaal van een circumscripte stenose eerst bij een reductie van het lumen tot 10 - 20% van het oorspronkelijke meetbaar was.

ALAJOUANINE, LHERMITTE en GAUTIER (1960) heeben daarenboven gewezen op de problematiek van de tijdsverhoudingen met betrekking tot het ontstaan van de haard bij atherosclerotisch-thrombotische vaatocclusies. De encephalomalacie is er in vele gevallen een subacuut, zelfs acuut gebeuren, dat ontstaat bij een vaatproces dat chronisch van aard is en vaak geen tekenen toont van een subacute of acute toename der afwijkingen. Gevallen van recente encephalomalacieën bij een occlusie van langere duur zijn genoegzaam bekend; zij zijn veelzeggende voorbeelden van deze problematiek.

Het lijkt uit deze gegevens dan ook zeer waarschijnlijk dat de genese van de verweking complexer is dan aanvankelijk werd voorzien en dat de pathofysiologie van het ontstaan van de haard meer factoren omvat dan enkel de lumenafwijking.

Uit het dierexperiment en door het klinisch-angiografisch onderzoek is de betekenis van een tweede pathogenetische factor, die van de aanvullende locale bloedvoorziening, gebleken. Het anatomisch substraat voor deze collaterale circulatie wordt door het stelsel der anastomosen gevormd. Deze anastomosen verbinden de stamvaten van het arteriële systeem der hersenen met elkaar evenals hun vertakkingen, de hersenarteriën. Zij zijn een deel van een uitgebreid net van anastomosen in de hals en het hoofd, dat ook vaatverbindingen buiten de schedel en in de hersenvliezen omvat. Een overzicht van dit complex gaven KRAYENBüHL en YASARGIL (1965). De anastomosen, die voor de bloedvoorziening van de hersenen belangrijk zijn, komen op 4 niveaux voor:

1. Anastomosen aan de basis van het arteriële stelsel der hersenen. Deze verbindingen komen via takken van de trunci costocervicalis en thyreocervicalis tot stand. De a. carotis externa (a. thyreoidea sup.) is via de truncus thyreocervicalis (a. thyreoidea inf.) met de gelijkzijdige a. subclavia verbonden. Ook de a. vertebralis anastomoseert door middel van de truncus thyreocervicalis (a. cervicalis ascendens) en de truncus costocervicalis (a. cervicalis profunda) met de a. subclavia.

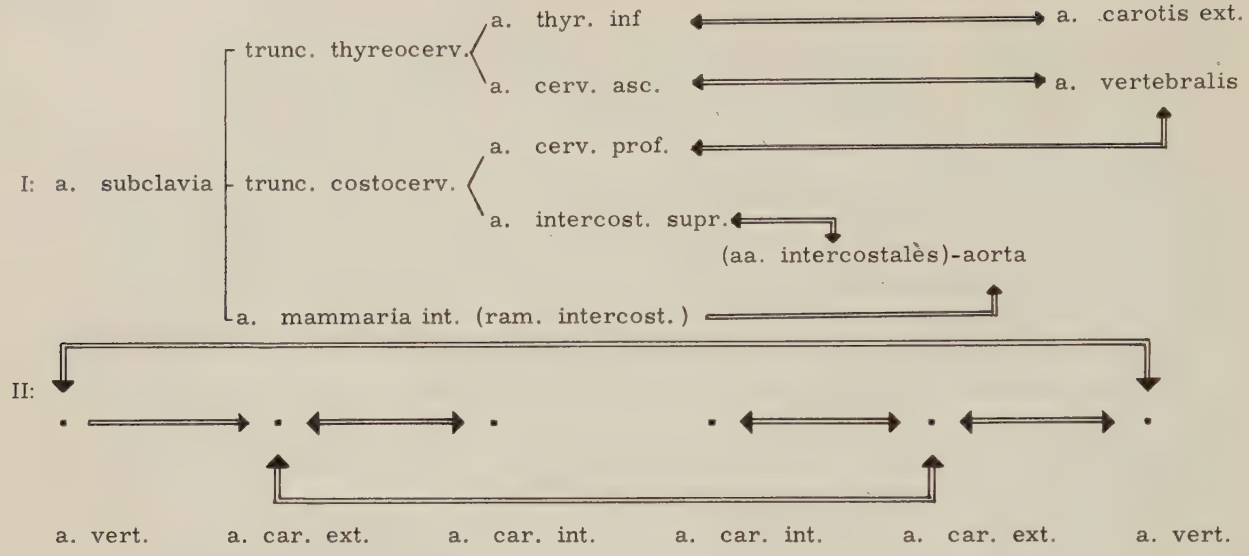
   Via de a. subclavia is er een verbinding van elk van deze vaten met de aorta thoracalis (schema IIa, pag. 36).
2. Anastomosen tussen de vaatstammen.

   Verschillende vaatverbindingen kunnen worden onderscheiden:

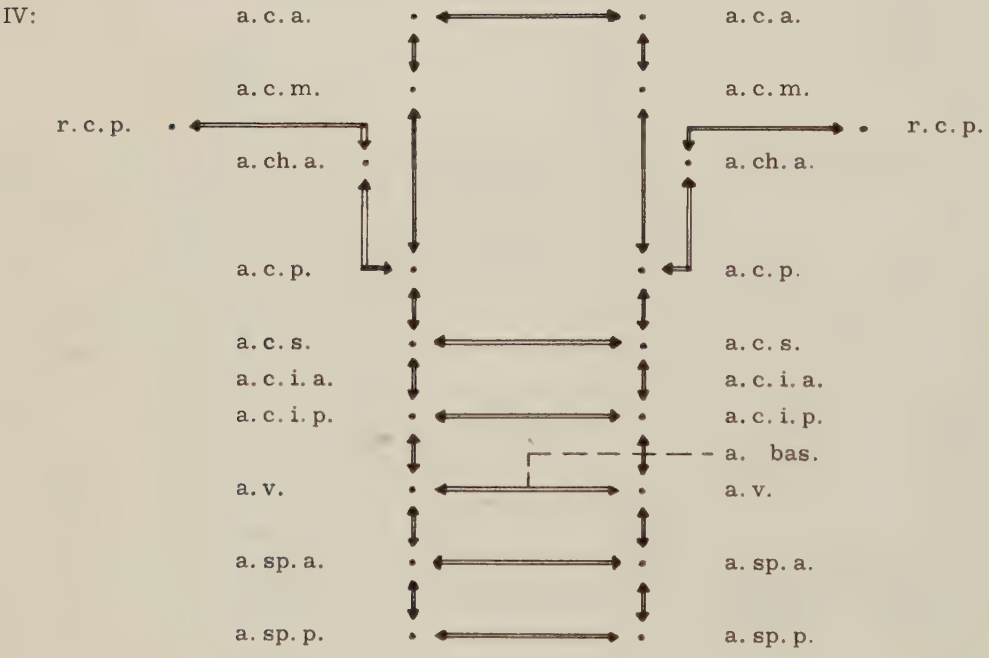
   a - anastomosen tussen de a. carotis int. en de gelijkzijdige a. carotis externa. De belangrijkste vaatverbinding is die via de orbitale takken van de a. ophtalmica: de aa. dorsalis nasi, frontales media et lateralis, lacrimalis, ethmoidales anterior et posterior, musculares, palpebrales superior et inferior. Hier worden anastomosen gevonden met takken van de aa. maxillaris, facialis, temporalis superficialis en meningae media uit het vaatstelsel van de a. carotis externa (LAZOR-

Schema IIa. Anastomosen in het arteriële stelsel der hersenen:

I: Anastomosen in het proximale deel der stamvaten.
II: Anastomosen in het distale deel der stamvaten.
III: De circulus arteriosus Willisii.
IV: Distale anastomosen.



III: CIRCULUS ARTERIOSUS WILLISII.



Afkortingen:

a. c. a., a. c. m., a. c. p.	=	a. cerebri ant.; a. cerebri med.; a. cerebri post.
a. ch. a.	=	a. chorioidea ant.
a. c. s.	=	a. cerebelli sup.
a. c. i. p.; a. c. i. a.	=	a. cerebelli inf. post.; a. cerebelli inf. ant.
a. v.	=	a. vertebralis
a. sp. ant.; a. sp. p.	=	a. spinalis ant.; a. spinalis post.
a. bas.	=	art. basilaris.
r. c. p.	=	ramus communic. post. v. d. circulus Willisii.

THES, 1961; KRAYENBüHL en YAŞARGIL 1965; FIELDS c.s., 1965).

Daarnaast bestaan anastomosen in de regio van het middenoor tussen takken van de ramus caroticotympanicus van de a. carotis interna en van de a. tympanica anterior (tak van de a. maxillaris) en de a. stylomastoidea (tak van de a. auricularis posterior) uit het stroomgebied van de a. carotis externa. Ook in de omgeving van de fossa pterygopalatina anastomoseren takken van de a. carotis interna met die van de a. maxillaris. In de sinus cavernosus zijn er verder nog vaatverbindingen tussen takjes van de a. carotis interna met takjes van de a. meningea media.

b - anastomosen tussen de a. carotis externa en de gelijkzijdige a. vertebralis. Deze verbindingen komen via de a. occipitalis tot stand.

c - anastomosen tussen de a. carotis communis en de gelijkzijdige a. vertebralis. Rami musculares van een a. vertebralis anastomoseren met voor de musculatuur bestemde takken van de gelijkzijdige a. carotis communis (LOEB en MEYER, 1965).

d - anastomosen tussen de beide aa. vertebrales. Er bestaan verbindingen tussen de takken die aan elke zijde voor de nekmusculatuur bestemd zijn. Ook via de aa. spinalis anteriores (proximale deel) is anastomose mogelijk.

e - anastomosen tussen de beide aa. carotides externae. Deze verbindingen komen voornamelijk door takken van de aa. thyreoideae superiores tot stand.

3. De circulus arteriosus Willisii. Deze vaatring, die potentieel de belangrijkste anastomose is, verbindt de beide aa. carotides internae met de a. basilaris, die uit de beide aa. vertebrales wordt gevormd. Feitelijk heeft de verbinding plaats tussen de beide aa. cerebri anteriores (de ramus communicans anterior) en tussen de a. carotis interna en de homolaterale a. cerebri posterior (ramus communicans posterior).

4. Distale anastomosen. Deze vaatverbindingen werden o.m. door HEUBNER (1872) en BEEVOR (1907) met behulp van kleuringstechnieken en door FAY (1925) met behulp van röntgenmethodiek aangetoond. VANDER EECKEN en ADAMS (1953) vonden een gemiddelde van 21 van deze vaten in elke hersenhelft. Dit gemiddelde bleek als volgt te zijn gevormd:

- homolaterale anastomosen tussen

de a. cerebri ant. en de a. cerebri media	: 7
de a. cerebri media en de a. cerebri post.	: 5
de a. cerebri ant. en de a. cerebri post.	: 1
de a. cerebelli sup. en de a. cerebelli inf. ant.	: 3
de a. cerebelli sup. en de a. cerebelli inf. post.	: 3
de a. cerebelli inf. ant. en de a. cerebelli inf. post.	: 2

Daarnaast zijn er bilaterale anastomosen. Deze verbindingen bestaan tussen de beide aa. cerebri ant., de beide aa. cerebelli sup. en de aa. cerebelli post. inf.

Anastomosen zijn er nog tussen de aa. chorioideae ant. en de gelijkzijdige cerebri post. (aa. chorioid. post.) en ramus communicans post. van de circulus Willisii. Ook tussen de aa. cerebri post. en de homolaterale a. cerebelli inf. post. Voorts is er in het distale deel van de aa. vertebralis nog een anastomose-systeem waardoor via de aa. spinales ant. en post. verbindingen bestaan met de heterolaterale zijde (LOEB en MEYER, 1965; KAPLAN en FORD, 1966).

Er is een grote variabiliteit in het aantal en het kaliber (200 - 600 μ) van deze vaten (VANDER EECKEN en ADAMS).

Tussen de takken van de hersenarteriën, die in het hersenparenchym binnendringen, bestaan over het algemeen geen of maar weinig arteriolaire anastomosen (ABBIE, 1934; LAZORTHES c.s., 1960; LAZORTHES, 1961; VAN DEN BERGH, 1965). Deze vaten zijn practisch eindarteriën van de cerebrale circulatie. Op grond van het bestaan van deze eindarteriën heeft LAZORTHES in de arteriële bloedvoorziening van de grote hersenen twee van elkaar onafhankelijke systemen onderscheiden: de perifere en de centrale circulatie.

In het perifere systeem wordt het bloed aangevoerd in de oppervlakkige hersenarteriën en in hun intraparenchymateuze takken gedistribueerd. De voor de cortex cerebri bestemde takken van deze

arteriën zijn arteriolen van ongelijk kaliber die verschillend ver in de diepte van de schors reiken. Tussen de takken van deze vaten bestaan talrijke anastomosen waardoor in de schors een netwerk van kleine vaten ontstaat, dat intussen niet overal dezelfde dichtheid heeft.

Naast de corticale takken zijn er de voor de witte stof van het centrum semi-ovale bestemde takken. Deze vaten hebben, zij het ook spaarzaam, vertakkingen, die evenwel nauwelijks anastomoseren. Zij zijn de eigenlijke eindarteriën van het perifere systeem; zij eindigen ongeveer op het niveau van de laterale wand van de zijventrikels.

In het centrale systeem wordt het bloed door de aa. perforantes van de hersenarteriën, van de rami communicantes en van de aa. carotides internae, en door de aa. chorioideae aangevoerd. De vaten verzorgen o.m. de thalamus en het hypothalamische gebied, de lenskern en de nucleus caudatus, evenals de capsula interna. In dit vaatstelsel is een mediane van een laterale groep van vaten te onderscheiden. Al deze vaten zijn practisch eindarteriën.

Het perifere systeem is geheel van het centrale gescheiden; het grensvlak tussen de beide stelsels loopt langs de laterale zijde van de basale gangliën en de laterale wand van de zijventrikels.

In het perifere systeem komen de anastomosen voor tussen de hersenarteriën en, abundant, tussen hun takken, die voor de bevloeiing van de cortex cerebri bestemd zijn; veel minder tussen de takken, die voor de witte stof bestemd zijn. In het centrale systeem ontbreken de anastomosen. Hier overdekken de verschillende bevloeiingsgebieden elkaar evenwel gedeeltelijk.

Met betrekking tot het ontbreken van (arteriolaire) anastomosen tussen de voor de witte stof bestemde takken en tussen de vaten van de stamgangliën komt de mening van LAZORTHES met die van ABBIE overeen. BERRY (1961) en KAPLAN (1961) vonden, zij het ook schaars, anastomosen tussen de arteriën der stamgangliën. VAN DEN BERGH vond ze, ofschoon vaak van onbeduidend kaliber, ruimer aanwezig. Hij vond tussen de voor het centrum semi-ovale bestemde takken de anastomosen vooral in de aan de cortex grenzende laag van de witte stof. Verder onderscheidde hij nog een apart systeem van vertakkingen. Onder het ependym van de ventrikels lopen vaten, die van de aa. chorioideae en van de stamgangliën-arteriën afkomstig zijn. Deze vaten anastomoseren met elkaar en reiken, zij het ook gemiddeld niet meer dan 1 cm, in de witte stof. Zij anastomoseren niet met de vaten van het centrum semi-ovale !

De potentiële betekenis van de anastomosen wordt beïnvloed door het feit, dat deze vaatverbindingen anatomische variabelen zijn. Bovendien zijn de congenitale anomalieën van de oorsprong en het beloop der stamvaten en der hersenarteriën, die de mogelijkheden van een collaterale circulatie verminderen, bekend.

In hun materiaal vonden VANDER EECKEN en ADAMS een grote variabiliteit in aantal en kaliber van de anastomosen aan het hersenoppervlak. Variaties in de vorm van de circulus Willisii en in het kaliber van de samenstellende vaten komen betrekkelijk vaak voor. Zij zijn o.m. door FAWCETT en BLACKFORD (1906), STOPFORD (1915), FETTERMAN en MORAN (1941), ALPERS, BERRY en PADDISON (1959), RIGGS en RUPP (1963) en door BAPTISTA (1964) beschreven. Afwijkingen in de samenstelling van de circulus, ook wat de onderlinge verhouding van het kaliber der vaten betreft, worden vaak gevonden (FETTERMAN en MORAN, 200 gevallen: meer dan 50% afwijkend; ALPERS c.s., 350 gevallen: 48% afwijkend; RIGGS en RUPP, 994 gevallen: 79% afwijkend; BAPTISTA, 504 gevallen: 70% afwijkend).

De belangrijkste afwijkingen, die het potentieel van de collaterale circulatie kunnen beïnvloeden, zijn:

- een abnormaal klein kaliber van één of meer der samenstellende arteriën.

Deze anomalie is frequent. In het materiaal van ALPERS c.s. hadden bij 27% der specimina één of meer vaten een uitwendige diameter van nog geen één mm. FETTERMAN en MORAN zagen een uitwendige diameter van hoogstens 0.5 mm in 23% van hun materiaal. Het vaakst komt deze anomalie bij de rami communicantes posteriores voor; minder frequent is zij bij de ramus communicans anterior. Hypoplasie van het proximale deel van de a. cerebri anterior komt, zij het weinig frequent, voor. De hypoplasie van één of meer van de vaten van de circulus is vermoedelijk de meest voorkomende anomalie. In dit verband hebben SAPHIR (1935) en ALAJOUANINE, CASTAIGNE, LHERMITTE en GAUTIER (1959) ook de ontwikkelingsvorm van de circulus van belang geacht voor een effectieve collaterale circulatie.

Onderscheiden kunnen worden een primitief type van de circulus, een intermediair en een recent type, en mengvormen waarbij asymmetrieën kunnen ontstaan. Het intermediaire type, waarbij alle rami communicantes gelijk van kaliber zijn, is functioneel ideaal van structuur.

- een abnormale oorsprong van een vat van de circulus. Frequent is de oorsprong van de a. cerebri posterior uit de a. carotis interna. Deze anomalie kwam, uni- of bilateraal, in 14,6% van het materiaal van ALPERS c.s. voor. De arteriële verbinding met de a. basilaris wordt in deze gevallen vaak door een rudimentair vat gevormd. In deze anomalie komt het persisteren van embryologische verhoudingen naar voren. Een andere anomalie is duplicatie, eventueel triplicatie, van vaten. Vrij frequent (10% in het materiaal van ALPERS c.s.) is de duplicatie en triplicatie van de ramus communicans anterior. Een accessoir vat, dat uit de ramus communicans anterior ontspringt en parallel aan de aa. cerebri anteriores loopt, komt betrekkelijk vaak voor. LAZORTHES zag het in 20% van zijn materiaal. Deze mediane a. cerebri anterior neemt de bevloeiing van een kleiner of groter deel van het irregatiegebied van één of beide aa. cerebri anteriores over.

Van ernstiger betekenis is de oorsprong van beide aa. cerebri anteriores uit dezelfde a. carotis interna (ALAJOUANINE c.s., 1959, 1961; YATES en HUTCHINSON, 1961).

- het ontbreken van één der vaten van de circulus waardoor de vaatring onvolledig is.

Deze ernstige afwijking komt zelden voor. Het ontbreken van de ramus communicans anterior kwam in 2% van het materiaal van ALPERS c.s. voor. In al deze gevallen was er evenwel een locale fusie van de aa. cerebri anteriores. YATES en HUTCHINSON zagen het ontbreken van de ramus communicans anterior in 2 gevallen waarbij de beide aa. cerebri anteriores uit dezelfde a. carotis interna ontsprongen.

Het ontbreken van één der rami communicantes posteriores is zeer zeldzaam (ALPERS c.s.; FETTERMAN en MORAN; GILLILAN, 1959; YATES en HUTCHINSON). YATES en HUTCHINSON zagen een geval van bilateraal ontbreken. In oudere onderzoekingen wordt de frequentie hoger geschat (STOPFORD: 6% b.v.). ALPERS c.s. en BAPTISTA legden in dit verband de nadruk op het vermijden van rupturen bij de preparatie van het materiaal.

Het ontbreken van één der of zelfs van beide aa. carotides internae is zeer zeldzaam (TIMBELL FISHER, 1914; LOWREY, 1916; VERBIEST, 1954; TURNBULL, 1962; LAVAURS c.s., 1963). Een tekort in de bloedvoorziening naar de betrokken grote hersenhemisferen wordt meer of minder voorkomen door de ontwikkeling van een uitzonderlijk collateraal vaatnet. Hypoplasie van de a. carotis interna werd door THARP c.s. (1965) beschreven.

- persisterende embryonale vaatverbindingen.

Deze zeldzame anomalieën kunnen uit de embryonale verhoudingen worden verklaard. Het minst zeldzaam is de truncus carotico-basilaris, de a. primitiva trigemina. Het vat ontspringt uit het deel van de a. carotis interna, dat in de sinus cavernosus ligt, en heeft ook ongeveer het kaliber van dit vat. Het vormt een verbinding met de a. basilaris die het op de grens van het orale en het middelste derde deel van dit vat bereikt. Het ligt vlak bij het ganglion semilunare en de wortels van de n. trigeminus. SUTTON (1950) heeft het angiografisch aspect van deze afwijking beschreven. Hij vond dat het bloed in deze anomalie uit de a. carotis naar de a. basilaris afvloeit. Geassocieerde afwijkingen kunnen voorkomen. Zo is het mogelijk dat de ipsilaterale ramus communicans posterior ontbreekt en dat de gelijkzijdige a. vertebralis hypoplastisch of niet aanwezig is.

Zeldzamer zijn de a. primitiva acustica, waardoor in het oor anastomosen gevormd worden tussen de a. carotis externa en de a. basilaris, en de a. primitiva hypoglossica, die een anastomose vormt tussen de a. carotis interna en de a. vertebralis. LINDGREN (1950) beschreef 4 gevallen, waarbij op deze wijze de a. vertebralis eigenlijk uit de gelijkzijdige a. carotis interna ontstond.

Congenitale anomalieën komen ook aan de basis van het arteriële stelsel der hersenen voor, De oorsprong van de linker of de rechter a. vertebralis uit de aorta-boog en de oorsprong van de linker a. carotis communis uit de a. anonyma werden door MARTIN c.s., STEIN c.s. en door SVARE c.s. beschreven.

De klinische angiografie geeft een indruk van de functionele realiteit van de anastomosen. De in-

schakeling van deze vaatverbindingen in een collaterale circulatie bij een obstructie in het lumen der vaatstammen en der hersenarteriën is angiografisch o. m. door ETHELBERG (1951), TORKILDSEN en KOPPANG (1951), DECKER en NAGEL (1953), SACHS (1954), WELCH c. s. (1955), KRIZ (1957), MOUNT en TAVERAS (1957), RIISHEDE (1957), KRAYENBüHL en YAŞARGIL (1958), LEHRER (1958), RICHTER (1958), EIKEN (1961), PITTS (1962) en door WEIDNER en medewerkers (1965) beschreven. Een extreem voorbeeld van de omvang, die de collaterale circulatie bereiken kan, gaven YATES en HUTCHINSON. Bij een patiënt, waarbij angiografisch een extracraniële occlusie van beide aa. carotides internae was vastgesteld, kon door arteriografie van een a. vertebralis een verregaande vulling via de circulus Willisii van het intracraniële deel van beide aa. carotides internae en van de hersenarteriën der grote hersenhemisferen worden aangetoond.

Onder fysiologische verhoudingen is de functie van de anastomosen vermoedelijk van ondergeschikte betekenis, zodat de bloedvoorziening van de bevloeiingsgebieden vrijwel uitsluitend via de betrokken vaatstam en zijn hersenarterie wordt verzorgd. Bij de carotis-angiografie komt ondanks de drukverhoging, die door de injectie van het contrastmiddel wordt veroorzaakt, onder normale omstandigheden vrijwel uitsluitend het vaatgebied van deze vaatstam in beeld. (In ongeveer 35% der gevallen (KRAYENBüHL en YASARGIL, 1965) wordt ook de heterolaterale a. cerebri ant. zichtbaar.) Bij de vertebralisangiografie vindt in de a. basilaris een verdeling van het contrastmiddel in het door beide aa. vertebrales aangevoerde bloed plaats. Ook bij de technieken, waarbij vanuit de aortaboog alle 4 grote vaatstammen in beeld worden gebracht (aortacervicale angiografie), blijken de anastomosen onder normale omstandigheden niet doorgankelijk.

Bij patiënten konden SHENKIN, HARMEL en KETY (1948) door injectie van een kleurstof (Evans' blue) in de a. carotis interna en het daarop volgende onderzoek van bloedmonsters uit de vv. jugulares en uit een a. femoralis vaststellen, dat 66% van de kleurstof terug kwam via de homolaterale v. jugularis interna. Dit ondanks het feit, dat het bloed uit een hersenhelft bilateraal wordt afgevoerd en ondanks de omstandigheid, dat ook bloed uit de a. carotis externa in de betrokken vene afvloeit. Zij concludeerden hieruit dat het bloed, dat via de a. carotis interna de hersenen bereikt, onder fysiologische verhoudingen vrijwel uitsluitend de homolaterale hersenhelft ten goede komt.

Dierexperimenteel is de haemodynamica van de circulus Willisii door KRAMER (1912: honden en macaca-apen) en MAC DONALD en POTTER (1951: konijnen) onderzocht. Door injectie van kleurstoffen, waarbij de drukverhoudingen in de geïnjiceerde arteriën zo min mogelijk werden verstoord, werd aangetoond, dat elk van de 4 vaatstammen een afzonderlijk, eigen bevloeiingsgebied verzorgt. Door inspuiting van een werkzame oplossing van bulbair inwerkende vergiften in een a. carotis lukte het aan KRAMER niet - in tegenstelling tot wat bij injectie in een vertebralis geschiedde - om peracuut vergiftigingsverschijnselen te weeg te brengen. KRAMER en MAC DONALD en POTTER hebben het waarschijnlijk gemaakt dat het bloed van elk der vaatstammen in de rami communicantes een punt bereikt waar het grenst aan een door een andere vaatstam aangebracht bloed, kennelijk doordat de circulatie hier door gelijke drukverhoudingen in de beide helften van de rami communicantes een dood punt bereikt. Deze waarneming, die KRAMER aan een glazen model van de circulus deed, werd door MAC DONALD en POTTER in het dierexperiment bevestigd. Deze laatste onderzoekers zagen de grensgebieden van de circulatie verschuiven indien occlusie van de carotiden of van een vertebralis werd verricht en konden fotografisch een indruk geven van de snelheid der verschuivingen bij verandering van de onderlinge drukverhoudingen van de carotis- en vertebrales systemen.

Uit deze experimenten is de potentiële functie van de vaatring vastgesteld. Zij is een anastomose-systeem, dat het ongunstige haemodynamische effect van de lumenveranderingen, die proximaal van de vaatring in de grote vaatstammen ontstaan, kan modificeren; een opvatting, waar ook ROGERS (1947) aan de hand van experimenten op een model van de circulus toe kwam. In experimenten bij apen hebben ISHIKAWA c. s. (1965) het bewijs van de dynamische functie van de circulus en van de anastomosen op het hersenoppervlak geleverd. Met behulp van electromagnetische stroommeters, die in de carotiden en de vertebrales werden geplaatst, werd bij wisselende combinaties van tijdelijke afsluiting van vaten van de circulus en van de proximale delen van de hersenarteriën een significante stroomvermeer-

dering gemeten in die stamvaten, die bij een eventuele collaterale circulatie zijn betrokken. In geval van afwijkende uitkomst kon ook een afwijking in de structuur van de circulus worden aangetoond.

Een klinische indruk van de functie van de vaatring wordt bij de carotis-angiografie verkregen indien de contralaterale a. carotis interna wordt gecomprimeerd. Via de ramus communicans anterior wordt dan ook in meer of mindere mate een vulling van de grote interna-takken van de andere zijde verkregen.

BRAIN (1957) heeft het vermoeden uitgesproken dat de circulus ook onder fysiologische omstandigheden als anastomose van belang kan zijn en een compensatie mogelijk kan maken van de drukveranderingen die in de carotiden en de vertebrales optreden bij de verschillende houdingsveranderingen van het hoofd t.o.v. de romp. Bij cadavers hebben TOOLE en TUCKER (1960) inderdaad aangetoond dat er verandering van de doorgankelijkheid der grote vaatstammen ontstaan kan bij standsveranderingen van het hoofd t.o.v. de romp, die binnen de fysiologische grenzen liggen. Bij de hersensectie verbonden zij de proximale stompen van de intracranieel doorgesneden interne carotiden en vertebrales met een canule. Distaal van de afsplitsing van de linker a. subclavia werd de aortaboog onderbonden. In de aorta werd vocht gepompt onder een druk die overeenkwam met de bloeddruk. Bij elk van de cadavers kon een fysiologische stand van het hoofd gevonden worden waarbij één of meer der vaatstammen slecht doorgankelijk werden: uit de proximale stomp vloeide dan geen vocht meer.

In ingenieuze experimenten bij katten en macaca-apen zijn door MEYER, FANG en DENNY-BROWN en hun medewerkers (1947, 1954, 1957, 1958, 1961, 1963) de mechanismen van de regulatie van de collaterale circulatie in de circulus Willisii en op het hersenoppervlak bestudeerd. Hierbij bleek dat de graad en de uitgebreidheid van de ischaemie in het gebied van de a. cerebri media bij occlusie van de gelijkzijdige a. carotis interna afhankelijk was van het kaliber van de vaatring; bij bilaterale carotis-occlusie i.h.b. van het kaliber van de rami communicantes posteriores.

Deze experimenten hebben vooral een inzicht gegeven in het mechanisme van de collaterale bloedvoorziening op het hersenoppervlak. De onderzoekers bezigden proefopstellingen waarbij het mogelijk was na craniotomie en aanleggen van een schedelvenster bij het genarcotiseerde proefdier (katten en apen) in het verzorgingsgebied van de a. cerebri media de O_2 voorziening, de pH, de pCO_2, de electrische activiteit en de temperatuur van de schors en het kaliber van de piale vaten te bepalen. Bij afsluiting van een a. carotis interna of een a. cerebri media ontstonden een acute daling van de O_2 voorziening en van de pH, een stijging van de pCO_2 van het hersenoppervlak en een verlangzaming der electrische activiteit in het media gebied, die onder ideale omstandigheden weer door een progressieve verbetering in een groot deel der schors werd gevolgd. Gelijktijdig aan de verbetering werd dilatatie waargenomen van arteriolen die als anastomosen werden geïndentificeerd. Deze dilatatie zette al binnen enkele seconden in en nam bij permanente occlusie gedurende enkele dagen toe. De auteurs concludeerden uit hun verschillende experimenten dat de door de ligatie veroorzaakte drukverschillen tussen de einden van de anastomosen, de stijging van de CO_2 concentratie, de daling van de O_2 voorziening en de ophoping van zure metabolieten in het ischaemische gebied belangrijke factoren zijn voor de reactie van de anastomosen. Het effect van de locale bloeddrukdaling werd door het Bayliss principe verklaard. Bij proximale ligatie van een a. carotis ontstaat er op deze basis een dilatatie in de vaten van de circulus Willisi. De dilatatie van de anastomosen in het ischaemisch gebied wordt door het drukverschil ingezet en door de genoemde chemische factoren onderhouden. Hierbij komt een locale regulatie van de collaterale circulatie aan het licht: door de aanvullende bloedsomloop ontstaat een verbetering in het aanvankelijk ischaemische gebied waardoor de vasodilatatie afneemt, eventueel wordt beëindigd.

In het dierexperiment bleek zelfs bij het genarcotiseerde proefdier een geringe O_2 reserve te bestaan; binnen 15 seconden ontstonden de verschijnselen van hypoxie. Metingen bij patiënten, waarbij een carotis interna werd gecomprimeerd, maakten het waarschijnlijk dat deze ook bij de mens zeer gering is: de scherpe daling van de O_2 voorziening kwam in deze experimenten zeer snel tot stand (MEYER en HUNTER, 1957).

Bij permanente occlusie van een a. cerebri media bij macaca-apen (MEYER, 1958) bleek de alleszins effectieve functie der anastomosen. Indien de oorspronkelijke bloeddruk tijdens de ingreep

werd gehandhaafd, ontstond een passagère hemiparese die in 4 - 5 dagen weer genas. Door het schedelvenster kon worden waargenomen dat na de vaatafsluiting een verlangzaming van de bloedstroom in het media-gebied ontstond zonder dat er evenwel een uitgebreide stase was. De vaten in de pia en de cortex cerebri waren aanvankelijk cyanotisch; dit verbeterde evenwel na 4 - 8 uur. Hyperaemie was dan tot stand gekomen, hetgeen vooral gedurende 8 - 72 uur na de afsluiting duidelijk was. Daarna werden de pia en de cortex cerebri weer in grote trekken normaal. Tijdens de periode van de cyanose was de pO_2 van de cortex cerebri toch al weer 40 - 75% van normaal; een volledig herstel kwam in de volgende dagen tot stand.

De veranderingen in het EEG gingen hieraan parallel. In de eerste 8 uur waren er focale afwijkingen, die daarna snel verbeterden.

Opvallend was dat het klinische herstel veel langzamer tot stand kwam; er was een tijdsverschil van één of meer dagen tussen het herstel van de biochemische en electro-fysiologische afwijkingen enerzijds en het klinische herstel. Een macroscopische verweking werd niet waargenomen, tenzij na speciale provocatie: verlaging van de bloeddruk of afbinden van de belangrijkste anastomosen op het hersenoppervlak. Het defect in de collaterale circulatie en de daarmee samenhangende ischaemie konden dan worden bestudeerd.

Het herstel was evenwel, ofschoon defectverschijnselen ontbraken, niet geheel volledig. Indien de locale circulatie werd belast (b.v. door het verwekken van tensie-daling) ontstonden defectverschijnselen eerder dan bij het onbehandelde proefdier.

Uit het dierexperiment bleek ook dat de gangliëncellen in het ischaemische gebied reeds ernstige functiestoornissen toonden nog voordat er in de daarop gerichte experimenten een verweking ontstond. Belangrijke beschadiging van deze cellen, tot uiting komend in het EEG, kon dan aanwezig zijn. De graad en de duur van de ischaemie waren bepalende factoren. Binnen bepaalde verhoudingen van deze factoren waren de functiestoornissen van de gangliëncellen reversibel.

Een encephalomalacie ontstond eerst bij langdurige voortzetting van een graad van ischaemie waarbij de O_2 voorziening in het parenchym lager was dan 20% van de normale. Bij deze graad van ischaemie (en hypoxie) ontstonden blijvende defecten van de functie van de gangliëncellen en, na een tijd van $\pm$ 20 - 50 min., irreversibele anoxische vaatwandbeschadigingen waardoor pathologische permeabiliteitsverhoudingen optraden. Een vicieuze cirkel van oedematisatie van het parenchym, progressieve stase en haemoconcentratie in de vaten, en verhoogde weefseldruk was dan mede een belangrijke factor in het ontstaan van het locale weefselversterf.

Van betekenis is dat de handhaving van de bloeddruk een belangrijke voorwaarde bleek voor een bevredigende functie van de anastomosen. Bij daling van de bloeddruk kwamen de dilatatie van de arteriolen en het herstel van de stofwisseling van de schors minder vlot tot stand. Een aanzienlijke bloeddrukdaling, $\pm$ 50% van de norm, was echter nodig om de kritieke stoornis in de functie van de collaterale circulatie te bewerkstelligen waarbij in $\pm$ 50 minuten een encephalomalacie ontstond.

Experimenten met de geïsoleerde kop van katten of honden, waarbij de circulatie van het proefdier op een hart-long machine of op een donor was aangesloten, hebben een nader inzicht gebracht in de relatie tussen de ischaemie en de verweking (SCHNEIDER en medewerkers, 1961).

Voor het behoud van de integriteit der hersencellen is een "Erhaltungsumsatz" nodig, die berekend kan worden op $\pm$ 20% van de norm. Onder dit niveau kan niet voldoende energie worden geproduveerd om het voortbestaan van de hersencellen te handhaven; de inbrengst van een anaerobe stofwisseling loopt snel af doordat er slechts een geringe opslag van grondstoffen in de hersenen aanwezig is.

Indien bij een ischaemie deze minimale stofwisseling niet kan worden gewaarborgd, komt het tot de dood van het hersenweefsel. Door het vermogen van de hersencellen tot versterking van de opname van O_2 en glucose uit het toegevoerde bloed, kan de "Erhaltungsumsatz" nog worden gehandhaafd bij een bloed-doorstroming, die tot $\pm$ 10% is gereduceerd. Een ischaemie, die minder ver gaat, leidt tot verlamming van de functionele activiteit der hersencellen, maar leidt niet tot necrose. Herstel van de functies blijkt op die niveaux door herstel van de circulatie mogelijk.

Op het probleem van de verweking overgebracht, betekenen deze gegevens, dat bij ischaemie

in een bevloeiingsgebied er een gevarenzone is indien door de ischaemie de locale stofwisseling wordt gereduceerd tot tussen 50 - 20% van het celmetabolisme (ZüLCH, 1961). De verweking ontstaat bij verder gaande reductie.

De species-verschillen tussen de mens en de in de dierexperimenten gebezigde dieren m.b.t. de bijdrage van de verschillende vaatstammen aan de opbouw van de anastomosesystemen tasten de principiële uitkomsten van de bovenvermelde experimenten niet aan. Deze proefnemingen hebben daarom een ook voor de menselijke pathologie bruikbaar inzicht gegeven in de locale regulatie van de collaterale circulatie. In het ischaemisch gebied zijn provocatief voor vasodilatatie: de bloeddrukverlaging der vaten (BAYLISS-principe), de verlaging van de O_2 voorziening en de verhoging van het CO_2 in de weefsels en het bloed en de vorming van zure metabolieten. Deze factoren zijn de regulatoren van de collaterale circulatie. Het snelst werkzaam is vermoedelijk het bloeddrukverval (SYMON c.s., 1963), dat overigens ook de collaterale circulatie in de extracerebrale anastomosesystemen reguleert.

Deze uit de vaatobstructie en de weefsel-ischaemie voortkomende factoren brengen de collaterale circulatie op gang. De aanvullende bloedsomloop modificeert het ongunstige haemodynamische effect van de lumenafwijkingen. Dit kan zo ver gaan, dat, gezien de toestanden van occlusie van een stamvat of een hersenarterie, die zonder encephalomalacie bestaan, van compensatie kan worden gesproken.

In deze corrigerende invloed van de collaterale circulatie kan ook de verklaring worden gevonden van de variabele grootte van de verwekingshaarden bij eenzelfde localisatie en graad van vaatafsluiting.

De consequentie van deze opvatting is, dat in de encephalomalacie het resultaat van een dubbel haemodynamisch tekort moet worden gezien: het tekort van het toevoerende arteriële systeem en dat van de collaterale circulatie. Een verweking ontstaat dan alleen als een kritiek tekort in de aanvoer van bloed via het toevoerende systeem niet voldoende door de collaterale circulatie kan worden gecorrigeerd om reductie van de stofwisseling in het bevloeiingsgebied onder het niveau van de "Erhaltungsumsatz" te voorkomen. Bij het onderzoek van de genese van de encephalomalacie zou dan ook het vermoedelijk aandeel van elk der beide factoren aan het ontstaan van de haard moeten worden geëvalueerd. Het tekort in de capaciteit van de collaterale circulatie zou het gevolg kunnen zijn van een fysiologische beperking. Er zijn evenwel aanwijzingen dat dit deficit mede door anomale en pathologische toestanden wordt veroorzaakt.

Incidenteel werd reeds op de betekenis van een congenitaal defectueus collateraal systeem gewezen. In 2 van zijn gevallen heeft SAPHIR in een gevonden ongunstige anomalie van de rami communicantes posteriores een (gedeeltelijke) verklaring gezocht voor het ontstaan van een encephalomalacie. FETTERMAN en MORAN berekenden uit hun materiaal dat bij 32% van de gevallen met een ongunstige anomalie van de circulus een encephalomalacie werd gevonden tegen slechts 10% in de gevallen met een normale circulus. BERRY (1961) vond een soortgelijk verschil. In zijn materiaal vond hij bij de encephalomalacie (194 gevallen) twee maal zo veel afwijkende vaatringen als bij normale hersenen (350 gevallen) en bij hersenbloedingen (94 gevallen). De meest voorkomende afwijkingen waren filiforme rami communicantes (49%) en een oorsprong van de a. cerebri post. uit de a. carotis interna. Twee maal was er een ontbrekende ramus communicans posterior. Ook KAMEYAMA en OKINAKA zagen een groter percentage van anomalieën van de circulus bij hun verwekingen dan in de rest van hun materiaal.

Op de betekenis van de variabiliteit van het aantal en het kaliber van de anastomosen op het hersenoppervlak voor het ontstaan van de encephalomalacie wezen VANDER EECKEN en ADAMS. In een klinisch-pathologische studie van de bilaterale carotisocclusie toonden FIELDS, EDWARDS en CRAWFORD (1961) de betekenis voor de grote hersenen van een functioneel adequaat stel van rami communicantes posteriores aan. In een geval van occlusie en stenose in de aa. vertebrales, waarbij verwekingen in het cerebellum en in een occipitaal kwab werden gevonden, wezen YATES en HUTCHINSON voor de verklaring van de bijzondere situatie van de verwekingen op de hypoplasie van de betrokken ramus communicans posterior.

MEYER (1963) wees er op dat bij een oorsprong van beide aa. cerebri anteriores uit één a. carotis interna bilaterale verwekingshaarden kunnen ontstaan bij occlusie van dit stamvat. Ook kan bij oorsprong van de a. cerebri posterior uit de a. carotis interna een grote verwekingshaard ontstaan, die tot ver in de occipitale kwab doorloopt.

Daarnaast heeft ook een andere factor grote betekenis. Ook in het arteriële stelsel der hersenen komen de athero- en arterio-, eventueel arteriolosclerotische processen, multipel voor. In het onderzoek van YATES en HUTCHINSON was de multipliciteit der atherosclerotische laesies opvallend. Enkel in het extracraniële beloop der vaatstammen al bleken in 33% van de gevallen de afwijkingen over de carotiden en vertebrales verspreid voor te komen, een toestand, die met de term: carotico-vertebrale stenose werd bestempeld. Soortgelijke ervaringen werden, zoals reeds werd gemeld, ook bij het systematisch-autoptische onderzoek der stamvaten van op oudere leeftijd overleden personen verkregen. In een onderzoek van 1175 hersenen toonden BAKER en YANNONE (1961) de beduidende frequentie van de atherosclerotische afwijkingen van de vaten van de circulus Willisii aan. Het is dan ook een redelijke onderstelling, dat de distributie der degeneratieve vaatwandafwijkingen in de vaten, die voor de aanvullende bloedsomloop van belang zijn, eveneens een factor is die de capaciteit van de collaterale circulatie reduceert (VANDER EECKEN en ADAMS). In navolging van ALAJOUANINE c.s. (1961) kan dan hypothetisch worden gesteld dat de localisatie der meest ongunstige afwijkingen de topografie van de verweking bepaalt (het bevloeiingsgebied) en dat de mate van afwijkingen in de rest van het arteriële stelsel der hersenen mede van invloed is op de intensiteit en de omvang der verweking.

Daarnaast kan ook een tijdsfactor nog van betekenis zijn. In de gemelde experimenten van MEYER, DENNY-BROWN en medewerkers en van SYMON c.s. (1963) zette de collaterale circulatie in enkele seconden in en werd in enkele uren effectief.

Hier komt vermoedelijk een belangrijk verschil tussen het dierexperiment en de kliniek in tot uiting. WHISNANT (1958) heeft er op gewezen dat de gegevens van het dierexperiment niet zonder meer op de klinische situatie kunnen worden betrokken. Hij heeft de verschillen genoemd: Geen enkel proefdier heeft een volledig met de mens vergelijkbare bloedvoorziening van de hersenen; de potentie van de collaterale circulatie is bij het proefdier soms groter. Er zijn n.l. species-verschillen in het aandeel dat de externe en interne carotiden en de aa. vertebrales aan de bloedvoorziening der hersenen hebben. Bij katten en honden wordt het cerebrum voornamelijk door de externe carotiden verzorgd. De a. carotis interna is vaak aanvankelijk een onbeduidend vat. Intracranieel bestaan evenwel belangrijke anastomosen met de gelijkzijdige a. carotis interna: het rete mirabile. Eerst distaal hiervan is de carotis interna een vat van betekenis (ASK UPMARK, 1935). Ligatie in de hals van de carotis interna heeft daardoor bij deze dieren een kleiner effect dan b.v. bij het konijn en de primaten, die voor de verzorging van het cerebrum voornamelijk op de interne carotiden zijn aangewezen. Dan is er het leeftijdsverschil: het proefdier is, vergelijkenderwijs geschat, gewoonlijk jonger dan de patiënt met een verwekingshaard. Bovendien is spontane atherosclerose van het arteriële stelsel der hersenen bij het proefdier niet bekend.

Vermoedelijk komt bij de oudere mens de collaterale circulatie, afgezien van haar capaciteit, ook minder snel tot stand dan bij het proefdier. De noodzaak van temporisatie bij de carotisligatie en het feit van roentgenologisch aanwijsbare rijke collaterale circulatie zonder klinische verbetering van de patiënt zijn er aanwijzingen voor.

In dit verband is vermoedelijk de snelheid van ontwikkeling der afwijkingen in het toevoerende systeem van een bevloeiingsgebied dan ook een factor van betekenis (ALAJOUANINE c.s., 1960; SILVERSKIÖLD, 1961). Wellicht is een embolus, die op oudere leeftijd ontstaat en niet fragmenteert, daarom schadelijker dan een thrombotische afsluiting.

Ook de localisatie van de lumenafwijkingen is vermoedelijk nog van belang. Het feit dat lumenafwijkingen in het extracraniële deel der stamvaten zonder duidelijke verwekingshaarden kunnen bestaan, kan wellicht mede uit de ligging der afwijkingen proximaal van de circulus, de potentieel belangrijkste anastomose, worden verklaard. In dit verband hebben de lumenafwijkingen distaal van de vaatring vermoedelijk ernstiger betekenis. Mede hierdoor ware het wellicht te verklaren, dat de combinatie van extra- en intracraniële lumenafwijkingen bijzonder ongunstig wordt geacht (STEIN c.s., MC.GEE c.s., SVARE c.s.). Deze combinatie kan in een deel der gevallen ontstaan door vastzetting van een thrombus in de a. carotis interna tot intracranieel toe (YATES en HUTCHINSON) of door embolie uit zulk een thrombus (FISHER, 1959; ROSS RUSSEL, 1961; MEYER, 1963). In geval van embolie is dan ook de tijdsfactor van ontstaan der intracraniële afwijkingen nog van betekenis.

Zo is een complexe pathofysiologische conceptie van het ontstaan van de verweking gegroeid, die de oudere opvatting aanvult. De fundamentele oorzaak is een functiestoornis: een kritiek tekort in de doorbloeding van een bepaald bevloeiingsgebied. Dit tekort is het gevolg van het haemodynamische effect van de lumenafwijkingen in het arteriële stelsel van dat bevloeiingsareaal. Deze afwijkingen zijn op basis van congenitale anomalie en/of ziekelijke vaatwandveranderingen in het toevoerende systeem en in de vaten, die bij de collaterale circulatie zijn betrokken, ontstaan; worden anderzijds door embolie, al dan niet in combinatie met de genoemde vaatwandveranderingen, veroorzaakt.

In dit opzicht is er geen principieel pathogenetisch verschil tussen de haarden, waarbij een duidelijke vaatafsluiting wordt gevonden, en die waarbij deze afwijking niet bestaat en slechts een stenose kan worden gevonden (ZüLCH). Voor de laatste situatie zijn termen als o.m. cerebrale vasculaire insufficientie (CORDAY c.s., 1953; DENNY-BROWN, 1954) en cerebrale circulatie-insufficientie (RIISHEDE, 1957; OLIVARUS, 1961) ingevoerd. Ook bij de aangetoonde vaatocclusies is er evenwel een circulatie-insufficientie in het betrokken bevloeiingsgebied, omdat de collaterale bloedvoorziening het effect van de occlusie niet kan compenseren.

Van gelijke pathogenetische betekenis zouden ook de aneurysmatische vaatverwijdingen zijn die bij atherosclerose kunnen ontstaan; indien althans kan worden aangetoond, dat zij met de vorming van verwekingshaarden gepaard gaan. Dit geldt ook voor de afwijkingen in de lengte en de loop van het extracraniële deel van de a. carotis interna die gedeeltelijk congenitaal, anderzijds onder invloed van degeneratieve vaatafwijkingen, ontstaan: de slingering, lusvorming en knikking. WEIBEL en FIELDS (1965) hebben de bij deze afwijkingen gevonden haarden intussen mede door de aanwezigheid van athero- en arteriosclerotische obstructies elders in het arteriële stelsel der hersenen verklaard. Pathogenetisch staan de compressie-toestanden van de aa. vertebrales, die door spondylarthrosis cervicalis en atherosclerose worden versterkt (DE KLEYN en NIEUWENHUYSE, 1927; RADNER, 1951; TATLOW en BAMMER, 1957; HUTCHINSON en YATES, 1956; HARDIN c.s., 1960; SHEENAN c.s., 1960) en de compressie van de a. carotis int. op de processus transversus van de atlas (BOLDREY c.s., 1956) bij bepaalde standen van het hoofd t.o.v. de romp op dezelfde lijn. Ook bij een toestand van "subclavian steal" zouden ongunstige haemodynamische effecten van de lumenafwijkingen in het arteriële stelsel der hersenen kunnen optreden.

Theoretisch is het niet onmogelijk dat de verweking in sommige gevallen door obliteraties zowel in het toevoerende als in het collaterale systeem van het betrokken bevloeiingsgebied zou kunnen worden veroorzaakt, waardoor dit bevloeiingsgebied uit de cerebrale circulatie zou zijn uitgeschakeld. De variabiliteit in de vorming van de haard is er evenwel een aanwijzing voor dat zulk een volledige obliteratie allerminst regel is en dat veelal bij de occlusie van een vaatstam of een hersenarterie enige verbinding door middel van de collateralen met de cerebrale circulatie overblijft.

Dit maakt dat het pathogene effect der lumenafwijkingen feitelijk niet los kan worden gedacht van de hoedanigheid van de cerebrale circulatie. In de meeste gevallen zal dit haemodynamische effect mede door het volumen van de cerebrale circulatie zijn bepaald: het volumen van de bloedstoevoer naar en de bloedsomloop in de hersenen. De afhankelijkheid kan dan zo worden uitgedrukt dat het haemodynamische effect der locale anatomische afwijkingen in zekere zin omgekeerd evenredig is aan de grootte van de cerebrale bloedsomloop: dezelfde afwijkingen hebben een groter effect al naar mate de cerebrale bloedsomloop kleiner is en omgekeerd.

De factoren, die ongunstig inwerken op de grootte van de cerebrale bloedsomloop, hebben om deze reden dan ook pathogenetische betekenis voor het ontstaan van de verweking. Zo ontstaat een complexe pathogenese waarin naast locale congenitale en pathologische afwijkingen der bloedvaten nog algemene, op het volumen van de cerebrale circulatie inwerkende, factoren worden onderscheiden.

Door deze samenhang van het probleem der verweking met de cerebrale bloedsomloop is het quantitatieve onderzoek van de cerebrale circulatie, dat bij de mens wordt verricht, ook voor de studie van de encephalomalacie van belang.

Strikt genomen, geeft dit onderzoek uitsluitend uitkomst over het intraparenchymateuze deel der cerebrale circulatie. De uitkomsten zijn evenwel voor het gestelde doel: de belichting der algemene oorzaken van de verweking, bruikbaar.

De meeste ervaring werd met de N_2O methode (KETY en SCHMIDT; modificaties van BERNSMEIER en van SCHEINBERG en STEAD) en met de krypton 85 methode van LASSEN en MUNCK verkregen. De volgende factoren kunnen worden berekend:

- het volumen van de cerebrale circulatie (CBF = cerebral blood flow). Zij wordt uitgedrukt in: cc bloed, dat door 100 gm hersenen per minuut stroomt;
- de cerebrovasculaire weerstand (CVR = cerebrovascular resistance). Zij wordt uitgedrukt in mm Hg berekende druk, die nodig is om 1 cc bloed door 100 g hersenen in 1 minuut te drijven. In deze CVR zijn een aantal factoren verrekend: de viscositeit van het bloed, organische veranderingen der vaatwanden, de tonus der vaten en de intracraniële druk. In het experiment kan uit de waargenomen reactieve veranderingen der CVR veranderingen van de vaattonus worden afgeleid, hetgeen een aanwijzing is voor vasoconstrictie, resp. vasodilatatie, der hersenarteriën.
- het metabolisme der hersenen. Het O_2 verbruik der hersenen ($CMRO_2$) kan uit de CBF en het verschil in de concentratie van O_2 tussen het arteriële bloed en het uit de hersenen stromende veneuze bloed $\left[(A - V)O_2\right]$, waarvoor het bloed in de bulbus van een v. jugularis interna representatief wordt gesteld (KETY en SCHMIDT, 1948), worden berekend. Het wordt uitgedrukt in: cc O_2, die door 100 gm hersenen in 1 minuut worden verbruikt.

Op overeenkomstige wijze kan het glucose-verbruik van het cerebrum worden bepaald. Deze waarden: O2- en glucoseverbruik en hun concentratieverschillen in het arteriële en het veneuze cerebrale bloed, geven enig inzicht in het metabolisme der hersenen.

Het O_2 verbruik van de hersenen blijkt door een regulatiemechanisme te worden beschermd. Bij acute haemodynamische veranderingen wordt dit $CMRO_2$ n.l., althans binnen zekere grenzen van de wijziging, constant gehouden. Dit geschiedt, naar uit de verandering van de $(A - V)O_2$ blijkt, door een adequate wijziging van de O_2 opname uit het toegevoerde bloed. Als regel kan worden gesteld dat er bij een hoge graad van CBF minder O_2 uit het bloed wordt opgenomen dan bij een lagere graad van doorbloeding $\left[(A - V)O_2 \text{ dan hoog}\right]$. Aangenomen mag worden dat ook voor het glucose verbruik een soortgelijk regulatiemechanisme geldt.

Bepalend voor de grootte van de cerebrale circulatie zijn twee factoren: de bloeddruk en de CVR. Effectief is eigenlijk het verschil op intracranieel niveau tussen de arteriële middeldruk ("mean arterial pressure") en de veneuze druk: de z.g. "head of pressure". De CBF is niet passief van de bloeddruk afhankelijk. Zolang de tensie boven een bepaald kritiek minimum blijft, blijkt een eigen, cerebraal, regularisatiemechanisme werkzaam te zijn dat door vermindering van de CVR, naar alle waarschijnlijkheid door dilatatie der hersenvaten, het effect van bloeddrukverlaging opvangt. Daarnaast wordt met verandering van de CVR en dienovereenkomstige verandering van de CBF gereageerd op veranderingen van de pO_2 en pCO_2 van het toegevoerde bloed, waardoor een zinvolle regulatie van de CBF op hypoxaemische afwijkingen en toestanden van hypercapnie, die schadelijk kunnen zijn voor de stofwisseling van de hersenen, wordt verkregen.

Het effect van de concentratie-veranderingen der O_2 en van het CO_2 in het toegevoerde bloed is constant en reproduceerbaar. Er blijkt een goede correlatie tussen de tonus der intracerebrale vaten en de pCO_2 en pO_2 van het arteriële bloed. Dit kan er een aanwijzing voor zijn, zoals door MEYER c.s. in het dierexperiment reeds werd aangetoond, daatook bij de mens de producten van het metabolisme der hersenen de belangrijkste regulatoren zijn van de locale circulatie. SCHIEVE en WILSON (1953) toonden aan dat het CO_2 effect niet op rekening van een concomiterende verandering van de pH komt.

Het quantitatieve onderzoek heeft daarmede enig inzicht gegeven in de wijze waarop de cerebrale stofwisseling, althans binnen zekere grenzen, wordt beschermd. SOKOLOFF (1961) heeft er op ge-

wezen dat de werkzaamheid van het cerebrum zeer sterk van een gelijkmatige, continue doorbloeding der hersenen afhankelijk is. De oorzaak van deze dependentie ligt in het feit dat de hersenfunctie een hoge graad van obligaat oxydatieve verwerking van koolhydraten vereist terwijl er geen reserve-opslag van betekenis van deze grondstoffen is. Met betrekking tot het functionele vermogen der hersenen kan de oxydatieve stofwisseling niet door een anaerobe worden vervangen; het anaerobe metabolisme der hersenen levert niet meer dan hoogstens het minimum van energie, dat voor het behoud van de integriteit van de hersencellen wordt vereist, en dat slechts gedurende korte tijd (SCHNEIDER, 1961).

Op zinvolle wijze komen de aangetoonde regulatiemechanismen aan deze kritieke afhankelijkheid tegemoet. Door een intrinsieke regulatie van de CBF, die aansluit aan extrinsieke regulatiemechanismen, wordt de gelijkmatigheid van de doorbloeding der hersenen, althans binnen bepaalde grenzen, gewaarborgd en door de adaptatie van de opname van O_2 en glucose uit het toegevoerde bloed wordt het cerebrale metabolisme, zij het ook op beperkte wijze, beschermd tegen tekorten in de aanvoer van grondstoffen.

Ofschoon de methode van dit onderzoek niet gericht is op de studie van de locale cerebrale circulatie-stoornissen (en dit onderzoek daarbij dan ook niet kan worden toegepast) zijn verschillende van haar resultaten allerminst onbelangrijk voor de opvatting van de genese van de verweking. Juist doordat bij de encephalomalacie het haemodynamische effect der locale afwijkingen in het arteriële stelsel van het bevloeiingsgebied in het algemeen afhankelijk kan worden gesteld van de algemene grootte der cerebrale circulatie, is alle informatie met betrekking tot de factoren, die de CBF verkleinen, voor het begrip der verweking van belang.

Daar komt nog bij dat dit onderzoek licht heeft geworpen op een nieuwe factor die in het geding moet worden gebracht: de toestand van het cerebrale metabolisme als afzonderlijke factor in de genese van de verweking. Tenslotte wordt het uiteindelijk effect van de ischaemie in het bevloeiingsgebied potentieel mede door de toestand van de stofwisseling der hersenen bepaald.

Zo heeft het quantitatieve onderzoek de nadelige invloed van de volgende factoren op de CBF belicht; factoren, die juist daardoor van betekenis zijn in de pathogenese van de verweking:

- de leeftijd:

  Op de kinderleeftijd is de CBF het grootst (KENNEDY c.s., 1954, 1957). Zij bedraagt dan iets meer dan 100 cc/ 100 g/min. Zij neemt in de puberteit en de adolescentie snel af. Vanaf de volwassen leeftijd is de verdere afname tot op 55 - 60 jaar zeer geleidelijk. In deze leeftijdsperiode worden gemiddelden van 54 cc (KETY en SCHMIDT, 1948), 53 cc (LASSEN en MüNCK, 1955) en 58 cc (BERNSMEIER en GOTTSTEIN, 1958) berekend. Opvallend hoog is de door SCHEINBERG en STEAD (1948) gemeten waarde: 68 cc; de gemiddelde leeftijd van hun patiënten, 31 jaar, was evenwel betrekkelijk laag. Na het 55 - 60 jaar is er weer een duidelijkere afname met het vorderen der jaren. In deze leeftijdsgroep zijn er evenwel grote individuele verschillen, zodat ook op oudere leeftijd nog waarden kunnen worden gevonden, die nauwelijks van die der jongere leeftijdsklassen verschillen (SCHIEVE en WILSON, 1953; SHENKIN c.s., 1953; BERNSMEIER en GOTTSTEIN). In het algemeen gesproken daalt in deze leeftijdsklasse de CBF evenwel duidelijk met het toenemen van de leeftijd (FAZEKAS c.s., 1952; SCHEINBERG c.s., 1953; FAZEKAS c.s., 1955; KETY, 1956; BERNSMEIER en GOTTSTEIN). Aan deze daling gaat een stijging van de CVR gepaard. Het lijkt zeer waarschijnlijk dat de vermindering van de CBF en de verhoging van de CVR in de oudere leeftijdsklasse samenhangt met degeneratieve veranderingen der hersenvaten. Voor deze gedachte wordt een steun gevonden in de waarnemingen van lagere waarden van de CBF en daarmee samengaande hogere uitkomsten der CVR bij lijders aan arteriosclerosis cerebri t.o.v. gezonde personen van vergelijkbare leeftijd (SCHEINBERG, 1950; FREYHAN c.s., 1951; FAZEKAS c.s.; HEYMAN c.s., 1953; SHENKIN c.s.; SCHIEVE en WILSON); afwijkingen, die steeds significant zijn als er hypertensie mede bij aanwezig is. De grote individuele verschillen op oudere leeftijd waren dan op een verschil in uitbreiding en intensiteit der degeneratieve vaatwandprocessen terug te brengen. RIISHEDE (1957) meende dat het angiografisch onderzoek der hersenvaten hier ook argumenten voor lijkt te leveren.

- hypertensie:

Tot in de middelbare leeftijd verschilt de CBF bij ongecompliceerde gevallen van hypertensie niet van die van normotensieve personen van dezelfde leeftijd (KETY c.s., 1948, 1950; HAFKENSCHIEL c.s., 1950; SHENKIN c.s., 1950, 1953; BESSMAN c.s., 1952; MOYER c.s., 1953, 1954). Dit hangt samen met een duidelijke verhoging van de CVR die, tenminste gedeeltelijk, het resultaat van vasoconstructie der hersenarteriën is. Indien n.l. bij deze patiënten bloeddrukdaling wordt bewerkstelligd, blijkt de CVR reactief te verminderen. Bij toestanden van maligne hypertensie en wanneer verschijnselen van cerebrale arteriosclerose bij hypertensie optreden ontstaat een significante reductie van de CBF.

- bloeddrukdaling:

Reeds werd gemeld dat de CBF niet passief van de bloeddruk afhankelijk is. Binnen een bepaalde grens van bloeddrukdaling blijft de CBF evenals het verbruik van O_2 en glucose betrekkelijk onveranderd. De CVR is in deze omstandigheden gereduceerd; kennelijk is er reactief een dilatatie der hersenvaten ontstaan. Een kritieke grens wordt bij jonge gezonde proefpersonen evenwel bereikt bij een arteriële druk van ongeveer 70 mm Hg. Bij deze waarde raakt de CBF significant gereduceerd (BERNSMEIER en SIEMONS, 1953). LASSEN (1959) gaf aan dat de significante reductie wordt verkregen bij een bloeddrukdaling van 50%, waarbij een reductie tot 60% van de CBF tot stand komt. Veel is bekend geworden van het effect van gecontroleerde acute tensiedaling bij hypertensie-toestanden. Bij ongecompliceerde hypertensie kan een acute daling tot ongeveer de waarde van de normale bloeddruk worden doorgevoerd zonder dat de CBF significant verandert; daling tot lagere niveaux gaat met een significante reductie van de CBF gepaard (HAFKENSCHIEL c.s., 1950; KETY c.s., 1950; SHENKIN c.s., 1950; MOYER c.s., 1953, 1954; BERNSMEIER, 1959). Bij maligne hypertensie en bij hypertensie, die met arteriosclerose gepaard gaat, is er i.h.a. een veel beperkter mogelijkheid van onschadelijke bloeddrukdaling. Bij deze patiënten kunnen betrekkelijk geringe tensiedalingen reeds een duidelijke reductie van de CBF geven (FINNERTY c.s., 1954; ALMAN en FAZEKAS, 1957; STEVENS en FAZEKAS, 1957; BERNSMEIER, 1959). De uitgangswaarde van de CBF blijkt in vele van deze gevallen reeds laag te zijn en de CVR hoog. Bovendien is er een duidelijke vermindering van de capaciteit van de regulatiemechanismen, hetzij doordat organische vaatwandafwijkingen het reactievermogen der kleine arteriën en arteriolen aangetast heeft, hetzij doordat er tevoren reeds een reactieve dilatatie in deze vaten was.

- de ziekelijke toestand der hersenvaten:

De pathogene betekenis der degeneratieve vaatafwijkingen werd in het bovenstaande reeds duidelijk. Bij klinische toestanden van arteriosclerose der hersenvaten, vooral als zij op hypertensie volgen, en bij maligne hypertensie is er vaak een significante reductie van de CBF en blijkt ook de reactibiliteit der vaten te zijn verminderd. BROBEIL c.s. (1954) toonden in hun materiaal een reductie van de CBF aan, die parallel ging aan de ernst van de angiografisch aantoonbare degeneratieve afwijkingen der arteriële vaten.

De grote individuele verschillen der CBF op oudere leeftijd komen vermoedelijk op rekening van de mate waarin bij de personen de vaatdegeneraties aanwezig zijn.

Voorzover metingen bij lijders aan een cerebrovasculair accident werden verricht, bleken de berekende CBF waarden lager dan het voor de betrokken leeftijd geldende gemiddelde te zijn, of tot de minima van de op deze leeftijd gevonden waarden te horen (FAZEKAS c.s., 1952; HEYMAN c.s.; SCHIEVE en WILSON; SHENKIN c.s., 1953; GéRAUD c.s., 1963, 1965). Bij klinische toestanden van carotisthrombose vonden GéRAUD c.s. sterk verminderde waarden van de CBF, betrekkelijk vaak tussen 20 - 30 cc/100 g/min., ook als bij het angiografisch onderzoek een ruime collaterale circulatie aanwezig leek.

In het algemeen kan het pathogene effect van deze vaatafwijkingen dan ook als volgt worden uitgedrukt: zij verlagen de CBF en verminderen het reactievermogen van de intrinsieke regulatie van de bloedsomloop der hersenen. Hier komt nog bij dat het bij deze toestanden tot cerebrale beschadiging komen kan, hetgeen dan in de vermindering van de $CMRO_2$ en van de reactieve stijging van de $(A - V)O_2$ tot uiting komt (o.m. BESSMAN c.s., 1952; FAZEKAS c.s., 1953; SHENKIN c.s., 1953; FAZEKAS c.s., 1955; LASSEN c.s., 1957; GéRAUD c.s., 1963, 1965).

Het quantitatieve onderzoek heeft bovendien nog licht geworpen op een factor, die in de genese van de verweking moet worden betrokken: de toestand van de hersenstofwisseling.

In het dierexperiment (SCHNEIDER c.s.) en door het quantitatieve onderzoek van de cerebrale bloedsomloop bij de mens kon worden aangetoond dat het kwade effect van ischaemie door de regulatiemechanismen van de hersenstofwisseling kan worden verzacht. Uit het dierexperiment berekende SCHNEIDER, dat de ischaemisch-anoxische celdood bij normale lichaamstemperatuur nog uitblijft bij een doorstroming, die tot $\pm$ 10% is gereduceerd; op dat niveau is de "Erhaltungsumsatz" nog mogelijk.

Gesteld moet dan ook worden, dat het effect van de ischaemie in het bevloeiingsgebied mede van de toestand van het cerebrale metabolisme afhankelijk is. Hierdoor wordt deze toestand als afzonderlijke aetiologische factor in de genese van de verweking ingevoerd. Zij is geen essentiële factor. De verweking kan aetiologisch uitsluitend door de ischaemie zelf al gedetermineerd zijn. Als medewerkende factor kan een stoornis van de toestand van het cerebrale metabolisme evenwel practische betekenis hebben.

Bij vermindering van de CBF wordt aan de capaciteit van het regulatiemechanisme van de O_2 opname duidelijk een grens, die bij een CBF van ongeveer 30 - 35 cc/100 g/min. ligt, gesteld. Over het algemeen treden bij deze grenswaarde de verschijnselen van cerebrale hypoxie op. Bewusteloosheid ontstaat bij een CBF van 20 - 25 cc. ALMAN en FAZEKAS stelden dat bij de 35 cc grens individuele verschillen m.b.t. de verschijnselen van de hypoxie aan de dag treden. Zij meenden dat de klinische verschijnselen wellicht meer van hypoxie van bepaalde delen der hersenen afhankelijk zijn dan van een globaal O_2 tekort in het cerebrum.

BERNSMEIER (1959) en SOKOLOFF (1960) hebben een inzicht gegeven in het beloop van de $CMRO_2$ tijdens het leven. Op ongeveer dezelfde wijze als bij de CBF neemt bij het stijgen van de leeftijd de $CMRO_2$ af. Op oudere leeftijd ontstaat een progressieve vermindering t.o.v. de waarde die gemiddeld voor de volwassen en middelbare leeftijd geldt. Naar alle waarschijnlijkheid is dit niet enkel het gevolg van een door degeneratieve vaatstoornissen veroorzaakte ischaemie (BERNSMEIER, 1959; LASSEN, 1959). Het reactievermogen der arteriolen is n.l. essentieel nog aanwezig en het blijkt dan ook mogelijk de CBF, b.v. door inademing van een geëigend O_2/CO_2 mengsel, te vergroten.

De lage $CMRO_2$ neemt evenwel niet toe; het $(A - V)O_2$ neemt onder deze omstandigheden soms zelfs af (BERNSMEIER, GéRAUD c.s., 1965). Ook SCHEINBERG c.s. (1953) hebben waargenomen dat de reductie van de CBF op oudere leeftijd slechts door een betrekkelijk geringe verhoging van de $(A - V)O_2$ wordt opgevangen. Zij hebben in dit verband het vermoeden uitgesproken, dat er op deze leeftijd vaak een deficiënt metabolisme der hersenen is.

De combinatie van een laag $CMRO_2$ met een laag $(A - V)O_2$ geeft een stoornis in het cerebrale metabolisme aan en kan op parenchymateuze beschadiging wijzen. GéRAUD c.s. hebben hier nog eens de nadruk op gelegd: als een cerebrum bij een gereduceerd CBF niet in staat blijkt tenminste een normaal $(A - V)O_2$ te handhaven, is dit een aanwijzing van ernstige beschadiging der hersenen. Zij maakten in dit opzicht het belangrijke onderscheid tussen een gecompenseerde toestand van cerebrale circulatie-insufficientie (waarbij de $(A - V)O_2$ hoog is) en een gedecompenseerde staat van insufficientie: $(A - V)O_2$ laag.

Het quantitatieve onderzoek heeft bovendien een inzicht gegeven in de mate waarin de cerebrale bloedsomloop en het metabolisme der hersenen door extracerebrale ziektetoestanden kunnen worden beïnvloed. Het heeft daardoor bijgedragen aan een beter begrip van de verwekingen, die soms bij deze ziekten voorkomen. Voorop gesteld dient te worden dat bij deze symptomatische encephalomalacieën naar alle waarschijnlijkheid lumenafwijkingen bestaan. Door hun deteriorende invloed op de CBF, de CVR en/of het cerebrale metabolisme dragen deze ziektetoestanden evenwel aan het ontstaan van de verweking bij.

Van practisch belang is de samenhang tussen de verwekingen en ziekelijke toestanden van het hart. Door verschillende onderzoekers, o.m. DOZZI (1939, 1940), RACE en LISA (1945), BEAN c.s. (1949), COLE en SUGARMAN (1952), COHEN (1955) en GORMSEN c.s. (1961), is er op gewezen, dat een cerebrovasculair accident, c.q. een encephalomalacie, kan ontstaan ten gevolge van een klinisch latent

hartinfarct. Deze toestanden, die te onderscheiden zijn van de embolie bij een reeds bestaand hartinfarct, zijn o.m. met de term: geassocieerd coronair-cerebraal syndroom (FAZIO, 1949) benoemd. Een belangrijke factor is vermoedelijk de door de bloeddrukdaling veroorzaakte reductie van de CBF. BERNSMEIER (1959, 1964) gaf aan dat bij het hartinfarct een reductie der CBF van bijna 30% kan worden berekend.

Bij het onderzoek van deze toestanden moet er rekening mee worden gehouden dat bij ernstige acute intracraniële afwijkingen, ook het cerebrovasculair accident: bloeding of verweking, op het EEG afwijkingen kunnen worden gevonden die verwarring kunnen stichten, omdat zij een ernstige locale ischaemie van de hartspier lijken aan te wijzen (o.m. HARRISON en GIBB, 1964; MENON, 1964; SRIVASTAVA en ROBSON, 1964). De bovenbeschreven samenhang met het recente myocard-infarct is autoptisch aangetoond.

Op het betrekkelijk hoge getal van klinisch aantoonbare hartziekten in hun materiaal hebben bovendien o.m. RUPP c.s. (1948), WILSON c.s. (1951), RIISHEDE (1957), JOHANSSON en MELIN (1960) en GORMSEN c.s. gewezen.

Bij de gecompenseerde mitraal insufficientie is de CBF in vele gevallen normaal ondanks een vaak voorkomende verlaging van het hartminutenvolume (BODECHTEL, 1953, 1954; GOTTSTEIN c.s., 1960; BERNSMEIER c.s., 1964); bij de gecompenseerde mitraalstenose komt een gereduceerde CBF voor. Bij decompensatie kan evenwel een vaak significante vermindering van de CBF ontstaan, die dan grotendeels uit het nadelig effect van de bloeddrukverlaging, de verhoogde veneuze druk, eventueel ook door hypocapnie als gevolg van hyperventilatie (SCHEINBERG, 1950; MOYER c.s., 1953; GOTTSTEIN c.s.) kan worden verklaard. Een soortgelijke uitkomst levert het onderzoek bij de afwijkingen van de aortaklep-pen (BERNSMEIER c.s., 1964). NOVAK c.s. (1953) hebben aangetoond dat de CBF in matige toestanden van decompensatio cordis, die medicamenteus goed reageren, ongeveer normaal is.

Van de aangeboren angiocardiopathieën is de isthmusstenose van de aorta van belang. Bij deze afwijkingen ontstaan cerebrale complicaties betrekkelijk vaak. Hierbij kunnen ook verwekingshaarden worden gevonden. In dit opzicht is van belang dat BERNSMEIER en medewerkers, ondanks de verhoogde bloeddruk in de cerebrale circulatie, in sommige gevallen een significante reductie van de CBF vonden. Zij weten dit aan degeneratieve vaatwandafwijkingen die bij de hypertensie in de bovenste lichaamshelft ontstaan. Bovendien wordt soms een significante reductie van de O_2 opname der hersenen gevonden; een uiting vermoedelijk van een diffuze ischaemische beschadiging van het hersenparenchym als gevolg van chronisch verminderde doorbloeding.

Bij het cor pulmonale komen ingewikkelde verhoudingen van cerebrale bloedsomloop voor. Als de hartfunctie goed is, kunnen belangrijke verhogingen van de CBF worden gevonden ondanks de toename van de CVR, die voornamelijk door de reactieve polyglobulie ontstaat (PATTERSON c.s., 1952; BERNSMEIER c.s., 1955). Vermoedelijk is dit een reactie op de hypercapnie waarbij de O_2 voorziening van de hersenen wordt bevorderd. Bij decompensatio cordis kunnen evenwel reducties van de CBF ontstaan, die meer dan de helft van de norm kunnen bedragen. Bij deze toestanden ontstaan hypoxaemie, cerebrale ischaemie en een versterking van de hypercapnie, die nog een bijzonder ongunstig effect kunnen hebben doordat zij het ontstaan van hersenoedeem bevorderen (BERNSMEIER, 1959), waardoor de CBF nog verder wordt gereduceerd.

Ook voor de samenhang van verwekingen en polycythemia vera is een althans gedeeltelijke verklaring gevonden. SCHMIDT (1950), BERNSMEIER en GOTTSTEIN (1956) en NELSON en FAZEKAS (1956) hebben bij deze ziekte een extreem verhoogde CVR en een daarmee samengaande sterke reductie van de CBF, die tot op de helft van de norm kan zijn gedaald, aangetoond. Het rijke O_2 transport in het bloed werkt gunstig. Desalniettemin komen verwekingen betrekkelijk frequent voor. De hoge CVR moet uit de vergrote viscositeit van het bloed worden verklaard; verhoging van de haematocriet-waarde geeft een onevenredig sterkere toename van de bloedviscositeit (PAMPUS, 1961).

Ernstige cerebrale stofwisselingsstoornissen werden voorts aangetoond bij het diabetische coma. Hier bestaat de paradoxale toestand dat het hersenmetabolisme extreem verlaagd is bij significant verhoogde CBF en een verhoogde bloedsuikerspiegel (KETY c.s., 1948; BERNSMEIER, 1959). Ook bij het hypoglycaemische coma werd een significant gereduceerde hersenstofwisseling waargenomen zonder dat de metabole stoornis door vermindering van de CBF kon worden verklaard (KETY c.s., 1947;

BERNSMEIER, 1959). Een tekort in het aanbod van glucose, dat blijkbaar niet door de regulatie van de glucose-opname kon worden gecompenseerd, is hier primair de belangrijkste oorzaak.

Bij elk coma is, onafhankelijk van de oorzaak, het cerebrale metabolisme significant gereduceerd, waarbij de gemiddelde waarde van de $CMRO_2$: 21 cc/100 g/min. bedraagt (KETY, 1960).

Bij ernstige intoxicatie door phenobarbital, veronal en phanodorm werd eveneens een reductie van het cerebrale metabolisme waargenomen (BERNSMEIER en GOTTSTEIN, 1956) die niet haemodynamisch kon worden verklaard.

Bij al deze ziektebeelden kunnen bovendien nog stoornissen van de ademhaling en de bloedsomloop ontstaan. In zulke gevallen kan een secundaire reductie van de CBF de cerebrale stofwisselingsstoornissen nog verder doen toenemen.

In de narcose wordt een significante reductie van de hersenstofwisseling gevonden (WECHSLER c.s., 1951; SCHIEVE en WILSON; BERNSMEIER en GOTTSTEIN). Deze factor kan mede van betekenis zijn voor de cerebrale complicaties, die postoperatief kunnen worden gevonden. In dit verband moet genoemd worden dat BEHREND en RIGGS (1941) en HAMMES (1956) voor deze complicaties een door de narcose en de operatieve ingreep veroorzaakte bloeddrukdaling bij patiënten met een vermoedelijk reeds gestoorde cerebrale circulatie mede verantwoordelijk hebben gesteld.

Het quantitatieve onderzoek geeft geen directe informatie over de pathofysiologie der locale cerebrale circulatiestoornissen. Uit het onderzoek van BESSMAN c.s. is het gebleken dat bij acute tensiedaling bij hypertensie-patiënten verschijnselen van hypoxie kunnen ontstaan zonder dat de CBF significant veranderde. Deze waarneming sluit aan bij de bovenvermelde observatie van KALMAN en FAZEKAS. Ondanks het behoud van de CBF kunnen kennelijk bij verslechtering van de fysiologische voorwaarden van de cerebrale bloedsomloop circulatietekorten ontstaan in bepaalde functioneel belangrijke delen der hersenen. De methodiek van het quantitatieve onderzoek is er niet op gericht deze locale circulatiedefecten aan te wijzen. In verband hiermede heeft dit onderzoek voor de kennis van het locale gebeuren der verweking dan ook geen directe betekenis (SCHEINBERG, 1958; LASSEN, 1959; KETY, 1960; SOKOLOFF, 1960). Van belang blijft het intussen wel. Het locale gebeuren van de verweking staat feitelijk immers niet los van het volumen van de bloedsomloop der hersenen en van de toestand van het cerebrale metabolisme. Over deze laatste factoren geeft het quantitatieve onderzoek informatie. Het is juist daardoor dat de pathofysiologie van de verweking is verruimd en dat er een benaderend inzicht mogelijk is in het ontstaan der haarden. Dit inzicht kan in een schema worden uitgedrukt (schema IIb, pag. 52).

De verweking is een ischaemisch-hypoxische necrose in het bevloeiingsgebied van een hersenarterie (event. in het grensgebied tussen aansluitende bevloeiingsarealen). Zij ontstaat door een kritieke ischaemie. De ischaemie is het gevolg van het haemodynamische effect van de anatomische afwijkingen (congenitale anomalieën en ziekelijke afwijkingen) in het locale arteriële stelsel (het toevoerende arteriële systeem van het bevloeiingsgebied en het collaterale stelsel) op de circulatie in het bevloeiingsgebied.

Dit effect wordt mede door de grootte van de cerebrale circulatie bepaald. Deze laatste factor is zelf weer door de invloed van het totaal der stroomweerstanden in het arteriële stelsel der hersenen (CVR) op de bloeddruk der algemene circulatie, feitelijk de "head of pressure" bepaald.

Alle factoren, die het volumen van de cerebrale bloedsomloop reduceren, zijn voor de pathogenese van de verweking dan ook als algemene factor mede van betekenis.

De volgende factoren kunnen in dit verband worden genoemd:

- de omvang en intensiteit der degeneratieve afwijkingen in het arteriële stelsel der hersenen. Zij reduceren de bloedstroom en verminderen de mogelijkheid van de adaptatieve regulatie daarvan door de vasodilatatie der kleine arteriën. Bij de voortschrijding van deze processen ontstaan vicieuze wisselwerkingen tussen de locale anatomische afwijkingen en de reductie van de grootte van de bloedstroom: bij voortschrijden der afwijkingen verkleint de CBF en dit vergroot weer het haemodynamische effect van de locale afwijkingen.

Daarnaast is het mogelijk dat door deze vaatprocessen een chronische ischaemische beschadi-

Schema IIb. DE PATHOLOGIE DER VERWEKING:

Ischaemisch - hypoxische necrose in een bevloeiingsgebied

STOORNIS V.H. CEREBRALE METABOLISME:
- organische afwijkingen
- coma
- intoxicatie
- hypoglycaemie
- anaemie
- hypoxaemie

HAEMODYNAMISCH EFFECT DER LUMENAFWIJKINGEN I.H. ARTERIëLE STELSEL V.H. BEVLOEIINGSGEBIED (toevoerend en collateraal systeem) OP DE CIRCULATIE I.H. BEVLOEIINGSGEBIED:
- congenitale anomalieën
- degeneratieve e.a. vaatwandziekten
- thrombus, embolus
- compressie

VOLUMEN V.D. CEREBRALE CIRCULATIE.

GROOTTE V.D. STROOMWEERSTAND IN DE CEREBRALE CIRCULATIE:
- omvang en intensiteit der degeneratieve e.a. vaatwandziekten i.h. arteriële stelsel der hersenen
- verminderd reactie-vermogen der vaten i.h. arteriële stelsel der hersenen
- leeftijd v.d. patiënt
- verhoogde viscositeit v.h. bloed

DE BLOEDDRUK:
- cardiopathie
- shock
- acuut bloedverlies

ging van het cerebrum ontstaat, waardoor ook de adaptatie van de hersenstofwisseling aan de verminderde bloedstoevoer (O_2- en glucose-extractie) lijdt.

- ongunstige waarden van de in het bloed gebonden O_2 en CO_2 en van de pH. Hypocapnie (hyperventilatie) en overmatige O_2 beademing reduceren de CBF. De invloed van veranderingen van de pH is vermoedelijk niet groot (LASSEN, KETY, 1960).
- verhoogde viscositeit van het toegevoerde bloed.
- de hoge leeftijd van de patiënt. Vermoedelijk wordt de betekenis van deze factor voor een groot deel door de mate van de degeneratieve afwijkingen der hersenarteriën bepaald.
- verlaging van de bloeddruk tot voorbij de grens van de capaciteit van de intrinsieke regulatie. Deze grens wordt ten dele door de intensiteit en mate van de vaatwandafwijkingen bepaald. De capaciteit van de regulatie neemt bij progressie van de cerebrale vaatziekte af. Het pathogene effect van tensiedaling is daardoor mede afhankelijk van de intensiteit en uitbreiding der cerebrale vaatwandafwijkingen; bij voortgeschreden toestanden kunnen betrekkelijk kleine dalingen pathogeen zijn.

Het quantitatieve onderzoek heeft tevens enig inzicht gegeven in de mogelijke betekenis van stoornissen in de hersenstofwisseling voor de pathogenese van de verweking. Bij het ontstaan van de locale ischaemie is de mate waarin de hersencellen in het bevloeiingsgebied tot extractie van de in het bloed aangeboden O_2 en glucose in staat zijn van groot belang. Rekening moet er mee gehouden worden dat dit bij uitgebreide degeneratieve vaatafwijkingen (en daardoor bewerkstelligde parenchymbeschadigingen), bij extracerebrale ziekte-toestanden, in het senium, bij encephalopathie en resttoestanden van cerebrale beschadigingen kan zijn gestoord, zodat in deze gevallen nog een bijzondere pathogenetische factor aanwezig is. In al deze gevallen is n.l. een tegelijkertijd bestaande metabole stoornis der hersenen zelf ook nog een factor in de genese van de verweking. Op de mogelijke invloed van zulk een factor heeft ANTINNEN (1961) gewezen.

Stoornis van het cerebrale metabolisme ontstaat ook als er een niet door de intrinsieke regulaties te corrigeren deficientie van O_2 en glucose in het aangevoerde bloed (o.m. chronische anaemie, HEYMAN c.s., 1952) is.

Het schema blijft een voorlopig overzicht, dat ruimte open laat voor de inbrengst van voorlopig nog niet goed bekende factoren: ongunstige stollingsverhoudingen van het bloed en de invloed van dietetische en andere factoren op de vorming der thrombi b.v.

Zo is een complexe voorstelling van de genese der verweking ontstaan. Zij opent de weg voor het begrip van de meervoudige wijze waarop een encephalomalacie kan ontstaan, eventueel bij dezelfde patiënt verschillende haarden kunnen ontstaan. Zij geeft ook de mogelijkheid van verklaring van de variabele anatomische samenhang tussen de vaatobstructies en de verwekingshaarden en van de door ALAJOUANINE c.s. gesignaleerde tijdsproblematiek: het betrekkelijk acute ontstaan van de haard bij chronische vaatwandafwijkingen. Enig inzicht is ook mogelijk in de wijze van samenhang tussen extracerebrale ziektetoestanden en de verwekingen, die daarbij ontstaan.

Met behulp van dit schema is een evaluatie van de factoren die in een voorkomend ziektegeval naar alle waarschijnlijkheid werkzaam zijn, mogelijk, zodat de richtlijnen voor een op dat geval afgestemde rationele therapie kunnen worden opgesteld. Evenzo is er begrip mogelijk voor de repercussie op het beloop van de verweking, die van de complicaties in de acute fase van deze vaak ernstige ziektetoestanden kunnen uitgaan.

Ook in het eigen materiaal ligt een aanwijzing van de mogelijkheid dat bij het ontstaan van de encephalomalacie andere dan locale factoren mede van betekenis zijn geweest. Een vergelijking van het encephalomalacie-materiaal met de klinische en autoptische gegevens der haemorrhagie-gevallen bleek mogelijk te zijn doordat in beide reeksen de beide geslachten en de verschillende leeftijdsgroepen vrijwel op dezelfde wijze over de patiënten verdeeld waren (tabel IIb, pag. 54).

In de anamnese der encephalomalacie-patiënten kwamen verschijnselen, die voor arteriosclerosis cerebri verdacht waren, meer voor dan in die der haemorrhagie-patiënten. De verweking ontstond minder dan de bloeding tijdens toestanden van ziekte en bedlegerigheid. Evenwel kwamen bekende gevallen van diabetes mellitus meer bij de verweking voor.

Ook in dit materiaal kwamen pathologisch-anatomische substraten van langer bestaande of

Tabel IIa. Vaatafsluiting bij recente grote verwekingen in de hemisferen der grote hersenen:

Nr. preparaat	Localisatie der verweking in het bevloeiingsgebied der hersenarteriën			Aard der verweking		Vaat-afsluiting	Aard der occlusie	
	a. cerebri ant.	a. cerebri media	a. cerebri post.	bleek infarct	haemorrh. infarct		thrombus	embolus
S. 72		+		+		+		+
S. 87		+			+	+	+	
S. 101		+		+		+	+	
S. 112		+		+		-		
S. 138		+			+	-		
"		+			+	-		
S. 158+)		+		+		-		
S. 163		+		+		-		
S. 166+)		+		+		-		
S. 174		+		+		+	+	
S. 192		+		+		+	+	
S. 211		+		+		+	+	
S. 232		+		+		-		
S. 241		+		+		+	+	
S. 257		+		+		-		

+) Carotis-angiografie: doorgankelijke arteriën.

Tabel IIb. Enkele klinische en pathologisch-anatomische gegevens in het eigen materiaal:

	Hersenbloeding. Afgerond percentage van bekende gevallen	Verweking. Afgerond percentage van bekende gevallen
- ziekte+)	71	41
- voor arteriosclerosie cerebri verdachte verschijnselen+)	9	16
- diabetes mellitus	9	25
- enkele pathologisch-anatomische afwijkingen:		
- langdurige hypertensie	49	20
- ernstige atherosclerose der coronair-arteriën met stenose of afsluiting	6	26
- oud hartinfarct	6	20
- chronische afwijkingen der hartkleppen	2	9
- thrombus: wandstandig, op hartklep of in hartsholte	-	6
- chronische bronchitis	-	6
- ernstige atherosclerose der basale hersen-arteriën	10	26

+): ten tijde van ontstaan v.h. C.V.A.; zie bldz. 93 .

vroegere ziekten van het hart en van de kransslagaderen meer bij de verweking dan bij de bloeding voor; chronische bronchitis werd ook meer bij de verwekingen gevonden (sectieverslagen van het Pathologische Laboratorium).

Uiteraard zal de grootte van deze verschillen in een uitgebreider materiaal moeten worden geverifieerd. Voorlopig bestaat evenwel de indruk dat deze verschillen wellicht een aanwijzing geven van het aandeel, dat sommige extracerebrale ziekte-toestanden bij het ontstaan der verwekingen hadden.

Dit geldt ook voor het verschil in het voorkomen van ernstige atherosclerose van de arteriën aan de basis der hersenen, dat zou kunnen wijzen naar een reductie van de mogelijkheid van collaterale circulatie in sommige gevallen van verweking.

In de huidige opvatting wordt een belangrijke plaats ingeruimd voor de capaciteit van de collaterale circulatie van het bevloeiingsgebied waarin de verweking ligt. De vraag betreffende het bereik van deze collaterale bloedsomloop moet nog worden beantwoord. Voor wat de extracerebrale vaten van het arteriële stelsel der hersenen betreft, is dit geen fundamenteel probleem. De rangschikking der anastomosen tussen deze vaten werd boven besproken. Volgens KAPLAN (1961) is de bilaterale anastomosering op het oppervlak van het cerebellum rijkelijker dan op dat der grote hersenen. GILILAN (1959, 1960) en GAUTHIER (1963) hebben deze extracerebrale vaten als een functionele eenheid opgevat waarbinnen de collaterale circulatie regulatief en corrigerend werkzaam is.

Aangenomen mag worden dat de anastomosering tussen de intraparenchymateuze arteriën, met uitzondering van de voor de cortex van de grote en kleine hersenen bestemde vaten, veel minder sterk is ontwikkeld (o.m. BEEVOR, LAZORTHES, KAPLAN, VAN DEN BERGH) en dat vele van deze vaten eindarteriën zijn. In het areaal van de stamgangliën en hun omgeving en van de kerncomplexen van de hersenstam en het cerebellum is er evenwel een gedeeltelijke onderlinge overdekking van de bevloeiingsgebieden der arteriën. Functioneel heeft deze overdekking een betekenis die aan die van de collaterale circulatie verwant is. In dit verband is het illustratief dat METTLER c.s. (1954) een variabel effect van de ligatie van de a. chorioidea ant. zagen, waarbij een verweking uit kon blijven. Het syndroom van de a. chorioidea ant., stelden zij dan ook, wordt mede bepaald door afwijkingen in het lumen van de vaten van de gelijkzijdige a. cerebri post. en ramus communic. post., waardoor het effect der anastomosen en van de overdekking van het bevloeiingsgebied der a. chorioidea ant. wordt gereduceerd.

Verantwoording moet ook nog worden gegeven van de verschillen tussen het haemorrhagische infarct en de bleke verweking. De bloedinkjes van het haemorrhagisch infarct zijn overwegend door diapedese uit kleine vaten: kleine venen, arteriolen en capillairen ontstaan; hier is algemene overeenstemming over. Een verschil van doorbloeding in het ischaemische gebied verklaart het verschil met de bleke verweking: de circulatie is bij het haemorrhagisch infarct groter zonder dat zij voldoende is voor behoud van de integriteit der vaten in het doorbloede deel van het infarct. Uit de toevoerende arterie en/of uit de collateralen wordt nog een minimum van doorbloeding gehandhaafd, waarbij toestanden van peristase en stase (NORDMANN, 1957) bestaan (o.m. DEELMAN, 1940; FAZIO, 1949; HAIN c.s., 1952; GLOBUS en EPSTEIN, 1953; BLACKWOOD, 1958; WHISNANT, 1958; FARIS c.s., 1963). Hierdoor ontstaan hypoxische beschadigingen van de wanden der kleine vaten waardoor diapedetische extravasaties mogelijk worden.

Volgens een afwijkende voorstelling ontstaan de bloedinkjes secundair in een aanvankelijk ischaemisch terrein, hetzij na opheffing van een spasme in de toevoerende arterie (WESTPHAL en BäR, 1926; BöHNE, 1931), hetzij na fragmentatie en distale versleping der brokstukken van een embolus, die aanvankelijk de toevoerende arterie afsloot (ADAMS en FISHER).

HOOFDSTUK III
DE MORFOLOGIE VAN DE HAEMORRHAGIA CEREBRI.

Indeling:

Inleiding 59

Het eigen materiaal

- macroscopisch onderzoek 61
- histopathologisch onderzoek 62

Samenvatting 65

Schema's en tabellen

- tabel IIIa. Het macroscopische aspect der bloedingshaarden in 51 gevallen van haemorrhagia cerebri 136
- tabel IIIb. Het histopathologische aspect van het randgebied van 51 hersenbloedingen en 3 okercysten 137

De grote hersenbloeding: de haemorrhagia cerebri, moet wel van het haemorrhagisch infarct worden onderscheiden. Op de morfologische verschillen tussen beide substraten hebben o.m. NEUBüRGER (1930); BöHNE (1931); HILLER (1936); JANZEN (1939); SPATZ (1939); DEELMAN (1940); FAZIO (1949); COHEN (1955); ZüLCH (1961) en FARIS c.s. (1963) gewezen. Het onderscheid wordt door de volgende verschilpunten mogelijk gemaakt:

1. Het haemorrhagisch infarct, voorzover het althans niet door een stoornis in het veneuze deel van de hersencirculatie wordt veroorzaakt, is aan het stroomgebied van een hersenarterie gebonden. Voor de hersenbloeding geldt dit niet.
2. Bij het haemorrhagisch infarct is de hersenschors een praedilectieplaats voor de bloedingen. Bij de hersenbloeding wordt de hersenschors in vele gevallen gespaard (o.m. HILLER, SPATZ en LINDENBERG, 1957). Voorzover er door de schors heen perforatie in de subarachnoideale ruimte plaats vindt, gebeurt dit in een betrekkelijk circumscript gebied van de cortex. Verder blijft de bloeding gemeenlijk subcorticaal.
3. Uitbreiding van de bloeding in het ventrikelsysteem of in de subarachnoideale ruimte is bij het haemorrhagisch infarct ongewoon; de verweking reikt in de regel niet tot aan de ventrikelwand (LINDENBERG, 1957). Bij de hersenbloeding komt de perforatie betrekkelijk vaak voor.
4. Indien de basale kernen van de grote hersenen in het haemorrhagisch infarct betrokken zijn, blijft de grove vorm van deze structuren vaak behouden en herkenbaar. Bij de hersenbloeding is de kern, die in de bloeding is opgenomen, in de regel geheel of gedeeltelijk vernietigd.
5. Als het striatum in het haemorrhagisch infarct betrokken is, worden de necleus caudatus en het putamen vrijwel gelijkelijk aangetast; bij de hersenbloeding blijkt de nucleus caudatus in vele gevallen gespaard (HILLER).
6. De grotere bloedingen, die bij het haemorrhagisch infarct kunnen voorkomen, zijn vaak als confluentiebloedingen te herkennen: resten van de oorspronkelijke structuur van het hersenweefsel zijn in de extravasatie terug te vinden. De hersenbloeding vormt een compacte massa van bloed waarin weefselresten nauwelijks voorkomen.
7. De bloedingen van het haemorrhagisch infarct maken deel uit van een gebied van ischaemische necrose. Van deze infarcten kan als blijvende rest een cyste overblijven, waarin trabekels te vinden zijn. Ofschoon cysten, die dan meer gladwandig zijn, ook bij de hersenbloedingen mogelijk zijn (o.m. JANZEN; HILLER; SPATZ; DEELMAN; LINDENBERG en FISHER, 1961) is de eindtoestand van vele haemorrhagieën een langgerekt spleetvormig weefseldefect. Dit is het gevolg van het feit, dat bij de bloeding het hersenweefsel betrekkelijk weinig kan zijn gedestrueerd; bij de haemorrhagie komt de uitbreiding van de bloeding vaak meer voor door splijting en verdringing van het hersenweefsel dan door vernietiging tot stand. De wand van de bloedingscyste is door bloedafbraakproducten gekleurd, de okercyste.

FISHER (1961) heeft de bloedingen in 3 grootte-categorieën ingedeeld: kleine bloedingen, die een diameter hebben van nog geen 0,5 cm; middelgrote bloedingen, die hoogstens 2 cm in doorsnede zijn, en de grotere bloedingen. RUSSELL (1954) noemde in haar materiaal ook de hersenstambloedingen, die een doorsnede van meer dan 1,5 cm hadden, groot.

Bij de haemorrhagia cerebri komen de kleine bloedingen in de regel in combinatie met een grotere haard voor. Zij worden dan in de schors van de grote en kleine hersenen, de basale gangliën en op de grens van grijze en witte stof gevonden. SCHWARTZ (1930), SPATZ, HILLER en SCHEINKER (1945) zagen er het pathogenetisch voorbeeld van de hersenbloeding in; HILLER sprak in dit verband dan ook van "Miniaturapoplexien".

Deze bloedinkjes kunnen in de andere hemisfeer op ongeveer dezelfde plaats als de grote bloedingshaard liggen, zodat er min of meer symmetrische haemorrhagieën worden gevonden (o.m.

SCHWARTZ, HILLER, SPATZ, FISHER, 1961).

Multipele bloedingen zijn bij de haemorrhagia cerebri evenwel ongewoon. In de regel ontstaat niet meer dan één min of meer grote bloedingshaard. In het veranderde hersenweefsel, dat de haard omgeeft, kunnen daarbij speldeknopgrote of wat meer uitgebreide extravasaties ontstaan. Deze satelietbloedinkjes moeten van de bovenbeschreven "Miniaturapoplexien" worden onderscheiden. Het meest komt een combinatie van bloedingen nog tot stand doordat een recente haard ontstaat in de hersenen waarin al resten van een oude bloeding, soms van meer oudere bloedingen (FISHER, 1961; MUTLU c.s., 1963), aanwezig waren.

Vaker komt de combinatie van een bloeding met één of meer verwekingshaarden, die dan gewoonlijk klein en van oudere datum zijn, voor (o.m. HILLER; COHEN; JUCKER, 1959; DICKINSON en THOMSON, 1961; FISHER, 1961; MUTLU c.s., 1963). Soms wordt een bloeding min of meer omgeven door een groter gebied van verweking, of grenst een gebied van verweking aan de bloeding (GLOBUS en STRAUSS, 1927; LHERMITTE en KYRIACO, 1928; NEUBÜRGER, 1930; DEELMAN; BEATTIE en DICKSON, 1948; ROSE, 1948; LINDENBERG; COHEN). FISHER zag deze samenhang ook met een haemorrhagisch infarct. De vraag rijst dan of deze constellatie ontstond doordat de bloeding in een verwekingshaard optrad, of dat, andersom, de verweking een complicatie van de bloeding was, b.v. doordat de bloeding de plaatselijke circulatie belemmerde (DEELMAN). Van groot belang kan zijn dat er verschil in ouderdom tussen de beide afwijkingen kan worden aangetoond.

De localisatie van de haemorrhagieën wordt door de praedilectieplaatsen van het meest voorkomende type: de hypertensiebloeding, beïnvloed. Het meest komen zij in de grote hersenen voor. In de hersenstam en het cerebellum zijn zij minder frequent (o.m. DEELMAN, EPSTEIN, 1951; ADAMS en VANDER EECKEN, 1953; RUSSELL; BLACKWOOD, 1958; FISHER, 1961; JOHANSSON, 1961; MUTLU c.s.; LOEB en MEYER, 1965). Bepaald zeldzaam zijn bloedingen in de medulla oblongata (o.m. HILLER; MURPHY, 1954; LOEB en MEYER). De meeste bloedingen, die in het mesencephalon en de pons worden gevonden, zijn bij de inklemming der hersenen in de incisura tentorii ontstaan.

In de grote hersenen worden de haemorrhagieën het meest in het gebied der stamgangliën en hun omgeving gevonden. COURVILLE en FRIEDMAN (geciteerd door BLACKWOOD) hebben in dit terrein een mediale van een laterale bloeding onderscheiden. De mediale bloeding ligt mediaal van het putamen. Gewoonlijk worden hierbij de globus pallidus, de thalamuskernen en de hypothalamus verwoest. De bloeding kan tot in de gelijkzijdige pedunculus cerebri en verder distaalwaarts reiken. Perforatie in de zijventrikel komt vaak voor.

De meer frequente laterale bloeding ontstaat in de laterale helft van het putamen, eventueel in de omgeving van de kern: de capsula interna of externa, ook het claustrum. Gewoonlijk is er een uitbreiding in het centrum semi-ovale. Op deze wijze kunnen grote bloedingen ontstaan waarbij het extravasaat meer of minder ver in de witte stof van de frontale, parietale, temporale en occipitale kwabben van de gelijkzijdige hemisfeer reikt. Ook bij dit type komt perforatie vaak voor; het meest in de gelijkzijdige zijventrikel, minder vaak door de schors van het hersenoppervlak (LINDENBERG, FISHER, 1961).

In het cerebellum is de bloeding meestal in een hemisfeer gelegen. Grote haemorrhagieën, die de diepe kernen van het cerebellum, i.h.b. de nucleus dentatus, verwoesten, kunnen hier voorkomen. Uitbreiding tot in de pons, ook door de vermis tot in de andere hemisfeer, is niet ongewoon (MICHAEL, 1932; HYLAND en LEVY, 1954; LOEB en MEYER). Perforatie in de IV ventrikel en door het oppervlak van de hemisfeer komen bij grote extravasaten betrekkelijk vaak voor.

In de pons ontstaan de primaire bloedingen gewoonlijk in het middelste derde deel. Zij liggen er min of meer centraal waarbij kleinere of grotere delen van de pes pontis gespaard kunnen blijven. Min of meer éénzijdige uitbreidingen naar het mesencephalon, de brachia pontis en de medulla oblongata kunnen voorkomen (KORNYEY, 1939; EPSTEIN, STEEGMAN, 1951; LOEB en MEYER). Ook bij deze bloedingen komt perforatie in het ventrikelsysteem vaak voor.

Vermoedelijk komt de uitbreiding in het ventrikelsysteem en in de subarachnoideale ruimte bij de haemorrhagia cerebri niet in alle gevallen abrupt en door perforatie tot stand; een meer geleidelijk doorsijpelen lijkt ook mogelijk (FISHER, 1961) te zijn.

In vele gevallen blijkt de hersenbloeding door een vroeg optredend hersenoedeem te worden gecompliceerd. Op zich zelf kan de haemorrhagie, indien zij meer expansief dan destructief is, reeds tot toename van de omvang der hersenen in het bloedingsgebied voeren. Het reactieve oedeem versterkt dit accres; de gehele betrokken hemisfeer van de grote of kleine hersenen blijkt vaak duidelijk vergroot te zijn. De bij de encephalomalacie reeds beschreven beelden van verschuiving van hersenweefsel en van inklemming in de incisura tentorii en/of in het achterhoofdsgat worden bij de bloeding dan ook vaak gezien.

Het eigen materiaal werd door 51 gevallen van hersenbloeding gevormd. De haemorrhagieën kwamen grotendeels enkelvoudig voor. Een okercyste, die van een vermoedelijk middelgrote, oudere bloeding afkomstig was, werd in 3 van deze cerebra gevonden (S 37, S 219, S 220). Er was één geval van multipele bloeding (S 187). In dit cerebrum lag een haemorrhagie die de basale gangliën, de capsula externa, het claustrum en een aangrenzend gebied van het centrum semi-ovale van de linker hemisfeer van de grote hersenen had verwoest. In de gespaard gebleven delen van de hemisfeer en in de rechter lagen talrijke puntvormige bloedinkjes, die merendeels in de witte stof voorkwamen. In het cerebellum waren er geen afwijkingen; in het mesencephalon en de pons lagen enkele bloedinkjes, die evenwel het gevolg van inklemming der hersenen in de incisura tentorii leken te zijn. Het was een geval van haemoorhagie bij antistollingstherapie. Multipele bloedingen zijn hierbij ongewoon. FISHER (1961) beschreef een cerebrum dat uitsluitend kleine bloedinkjes, die vrijwel alle in de schors der hemisferen van de grote hersenen waren ontstaan, bevatte.

In de 47 andere hersenen was er een enkele, grote bloedingshaard.

Alle recente bloedingen waren groot; middelgroot waren slechts de drie okercysten. Klein waren de multipele bloedingen die naast de grote haard in het bovenstaande geval van haemorrhagie bij antistollingstherapie aanwezig waren.

Van de 51 bloedingen lagen 46 in een hemisfeer van de grote hersenen. Acht en dertig daarvan hadden de stamgangliën, eventueel ook de thalamus en de capsula interna, grotendeels verwoest. In 11 daarvan was de haemorrhagie min of meer tot deze gebieden beperkt gebleven; in de 27 andere waren ook de capsula externa, het claustrum, en een aangrenzend gebied van het centrum semi-ovale in de bloeding opgenomen.

In 8 van de 46 gevallen lag de bloeding practisch geheel in de witte stof van een hemisfeer der grote hersenen; de stamgangliën bleven in deze gevallen vrijwel gespaard.

Er waren 4 cerebellaire bloedingen. Drie daarvan lagen grotendeels in een hemisfeer; de 4e was vermoedelijk in de vermis ontstaan en was in beide hemisferen doorgedrongen. In de hersenstam kwamen bloedinkjes vrijwel uitsluitend in het kader van inklemming van de grote hersenen in de incisura tentorii voor en er was slechts één geval van primaire ponsbloeding.

Van de 46 grote bloedingshaarden in de grote hersenen lagen 26 in de linker en 20 in de rechter hemisfeer. Voor wat de bloedingen die geheel of gedeeltelijk in de basale gangliën lagen betreft, leek er een praedilectie voor de linker hemisfeer te bestaan. Hier lagen 23 haarden tegen 15 in de rechter hemisfeer. Bij de bloedingen, die in de witte stof lagen, leek er enige voorkeur voor de rechter hemisfeer te zijn. Hier lagen 5 bloedingen tegen 3 in de linker.

Van de cerebellaire bloedingshaarden lagen er 2 in de rechter en 1 in de linker hemisfeer. Eén van de 2 bloedingen was door de vermis heen tot in de linker hemisfeer doorgedrongen. De vierde bloeding was vermoedelijk in de vermis ontstaan: hier was het weefsel uitgebreid verwoest; de bloeding was tot in beide hemisferen doorgedrongen.

De primaire ponsbloeding lag overwegend in de rechter helft van het tegmentum; een groot deel van de pes pontis was gespaard gebleven. De bloeding was min of meer buisvormig tot in de rechter helft van het tegmentum van het mesencephalon en tot in het rechter brachium pontis doorgedrongen.

Vier van de bloedingen in de grote hersenen waren opvallend groot. In deze gevallen waren de basale ganglia, de capsulae internae en externae en het claustrum vrijwel geheel verwoest en was een

groot deel van de witte stof van de frontale, parietale, temporale en occipitale kwabben van de hemisfeer in de bloeding opgenomen (S 97, S 191, S 219, S 231). Drie van deze massale bloedingen kwamen bij hypertensie voor; in het 4e geval (S 97) was dit niet duidelijk.

Een uitbreiding van de bloeding in de gelijkzijdige pedunculus cerebri was er in 4 gevallen (S 52, S 74, S 97, S 188). Hier was slechts één geval van massale bloeding bij. Vermoedelijk is de uitbreiding naar en in het mesencephalon minder aan de grootte van de haemorrhagie dan aan de ligging der bloeding gebonden. Opmerkelijk was n.l. dat in al deze gevallen de bloeding de thalamus, de hypothalamus en het subthalamische gebied had verwoest. Vermoedelijk waren het bloedingen van het door COURVILLE en FRIEDMAN mediaal genoemde type.

In 5 gevallen was er om een bloeding in de grote hersenen een opmerkelijk groot gebied van min of meer haemorrhagisch geïnfarceerde verweking, of grensde zulk een gebied aan de bloeding (S 76, S 98, S 118, S 127, S 140).

Bij de 38 bloedingen, die geheel of gedeeltelijk in de basale ganglia waren gelegen, kwam in 25 gevallen inklemming in de incisura tentorii voor. Vaak ging dit met inklemming van het cerebellum in het achterhoofdsgat gepaard. Inklemming werd bij de 8 bloedingen in de witte stof van de grote hersenen in 5 gevallen gezien. Bij alle 4 bloedingen in het cerebellum en bij de enige ponshaard waren de tonsillen van de kleine hersenen in het achterhoofdsgat ingeklemd.

Er waren bovendien 9 andere gevallen met een onduidelijke tentoriële inklemming. Hierbij leek er een snoergroeve in de uncus van de gelijkzijdige gyrus hippocampi te zijn, zonder dat er evenwel bloedinkjes in het mesencephalon zichtbaar waren.

Van deze bevindingen is in de tabel IIIa, bldz.136, een overzicht gegeven. Opmerkelijk is dat de door FISHER beschreven middelgrote bloedingen in het eigen materiaal niet voorkwamen, tenzij als resten van een oude bloeding: 3 okercysten.

Er werden in deze cerebra 5 encephalomalacische haarden geteld. In elk van 2 hersenen was er naast de bloeding nog een verwekingscyste (S 161, S 231); in een 3e cerebrum waren er 2 cysten (S 226). De 5e haard was een recent haemorrhagisch infarct. Het kwam in een cerebrum voor, dat een grote bloeding in de rechter hemisfeer bevatte (S 170). Het infarct lag in het stroomgebied van de linker a. cerebri anterior.

Ook bij de bloedingshaard wordt het beloop van de morfologische verschijnselen mede door de inzet en uitwerking der reactieve processen, die bij de encephalomalacie reeds werden beschreven, bepaald. Bij de bloeding treden deze reactieve processen evenwel uitsluitend in het randgebied op (JANZEN); kennelijk doordat in de bloedingshaard het oorspronkelijke weefsel, voorzover het aanwezig was, volledig werd genecrotiseerd. Naar analogie met de verweking worden ook in het beloop van de haemorrhagie een drietal fasen onderscheiden (o.m. NEUBüRGER, 1930; HILLER, 1936; SPATZ, 1939; JANZEN, 1939; MEESSEN en STOCHDORPH, 1957), eveneens zonder dat er een scherpe afgrenzing mogelijk is.

In het onder volgende wordt uit het eigen materiaal, waar nodig aangevuld met literatuur-gegevens, een beschrijving gegeven van het macroscopische en histopathologische aspect der bloedingshaarden. Voor de bestudering van het microscopische aspect der haarden werden op analoge wijze als bij de verwekingen werd beschreven coupes uit de meest pregnante delen van het randgebied der bloedingen en uit controle-materiaal gesneden. Dezelfde kleuringstechnieken werden ook gebezigd, t.w. haematoxyline-eosine, Klüver en Barrera, en Holzer of Mallory.

In het eerste stadium blijkt het uit de vaten getreden bloed in de in formaline gefixeerde hersenen tot een grotendeels harde, brokkelige, bruin-zwarte massa te zijn veranderd. In de regel is de bloeding door vele grotere en kleinere uitlopers stevig in de omgeving verankerd. Om het coagulaat ligt een zoom van weefsel waarin petechiale en grotere bloedinkjes meer of minder dicht gezaaid kunnen voorkomen. Vaak voelt deze rand over een kleiner of groter oppervlak week aan; dit wordt in het volgende stadium duidelijker.

Microscopisch zijn in het coagulaat vrijwel geen resten van het oorspronkelijke weefsel meer terug te vinden. Voorzover weefselflarden aanwezig zijn, kunnen resten van vaatwanden nog het makkelijkst worden herkend. Aan het coagulaat grenst een zoom van samengedrongen, necrobiotisch weefsel; meer naar perifeer toe komen in de bloedingsrand de verschijnselen van oedeem en ischaemische necrobiose op de voorgrond. In de haematoxyline-eosine en Klüver en Barrera preparaten worden aan de gangliëncellen en hun vezels, de glia, de vaatwanden en de grondsubstantie soortgelijke veranderingen, als bij de encephalomalacie werden beschreven, gezien; in de regel van de haard af snel in intensiteit en uitbreiding afnemend. Leucodiapedese en migratie van witte bloedcellen naar het coagulaat worden vaak gezien.

Behalve aangesneden uitlopers van de haemorrhagie komen in de preparaten van de bloedingsrand nog afzonderlijke kleine bloedinkjes, die vaak niet groter dan puntvormig zijn, voor. Zij zijn perivasculaire extravasaties om kleinere vaten: kleine venen, capillairen en arteriolen, waarvan de wanden regressieve verschijnselen tonen. Vrijwel altijd zijn deze vaatjes verwijd en is het lumen sterk met bloed gevuld. Ook ringbloedingen, eveneens om beschadigde vaten, komen voor.

Meer dan eens blijken enkele van deze bloedinkjes te zijn geconflueerd tot wat grotere.

In de volgende fase blijken de reactieve processen op gang te zijn gekomen. Ook hier komt een proliferatie van het weefsel der vaatwanden tot stand, waarbij phagocyten worden gevormd. Vermoedelijk nemen ook overlevende gliacellen aan de vorming der phagocyten deel. Deze cellen migreren naar de randpartijen van het coagulaat en bewerkstelligen de afbraak en de vervloeiing van het necrotische weefsel en van het bloedingscoagulaat en verzorgen het transport van de onoplosbare afbraakproducten. Ook hier vormen de capillairen vaatspruiten, die in de zoom van het gecomprimeerde, necrotische weefsel en in de randen van het coagulaat dringen.

De macrophagen en hun degeneratieve vormen zijn met intracellulair bloedpigment beladen: de pigmentkorrelcellen van NEUBüRGER. Dit pigment komt ook extracellulair voor; daarnaast wordt de weefselzoom om het coagulaat op vele plaatsen door opgelost pigment, ook in het H.E. preparaat, geligbruin verkleurd. Meer dan in de eerste fase worden plaatselijk in de bloedingsrand regressieve veranderingen in de wanden van sommige kleine vaten gezien. Zoals o.m. door STAEMMLER (1936), WOLFF (1937) en NORDMANN (1957) werd beschreven, zijn de afwijkingen in het vaatendotheel vaak minder duidelijk dan in de andere lagen van de vaatwand. Deze afwijkingen kunnen tot op enige afstand van de bloeding worden aangetroffen. De perivasculaire exsudaties worden vaak in samenhang tot deze beschadigde kleine vaten: kleine venen en arteriolen, soms ook capillairen, gezien. Zij vormen manchetten van overwegend rode bloedcellen, die in de perivasculaire ruimte en in het aangrenzende parenchym zijn gelegen. Ook ringbloedingen kunnen om deze vaten voorkomen. Confluentie tot wat grotere bloedingen is meer dan eens duidelijk waarneembaar.

De derde fase: het morfologisch eindstadium van de bloeding, kon in het eigen materiaal niet voldoende worden bestudeerd; er waren slechts 4 bloedingen, die ouder dan 2 weken waren (maximaal 4 weken) en 2 okercysten. Uit de terzake geraadpleegde literatuur kan het volgende worden gemeld:

In het randgebied van de bloeding ontstaan plekken van vervloeiing van het necrotische weefsel en van het bloedingscoagulaat; pigmentkorrels komen hier over het algemeen talrijk in voor. Door uitbreiding en confluentie van deze locale vervloeiingen ontstaat de uiteindelijke cyste-inhoud.

Daarnaast ontstaat perifeer in het randgebied een concentratie van reactieve gliacellen en wordt er een net van gliavezels aangelegd dat met de bindweefselvezels, die door de prolifererende vaten worden gevormd, een glieus-mesenchymaal kapsel vormt: de cystewand.

Kleine bloedingshaarden veranderen in een glieus-bindweefselig litteken, dat haematogeen pigment bevat. Dit stadium wordt in $\pm$ 6 maanden bereikt (MEESSEN en STOCHDORPH). Van grotere bloedingen blijven cysten over die met een glieus-bindweefselig kapsel, dat eveneens door bloedpigment is gekleurd, zijn bekleed. De vorm van deze cysten is van de mate, waarin hersenweefsel door de bloeding (eventueel ook door een met de bloeding gepaarde hersenverweking) werd vernietigd, afhankelijk. In de gevallen waarin de bloeding vnl. door weefselsplijting en -verdringing tot stand kwam, is zij spleetvormig, anders meer bolvormig. De cyste-inhoud is, afhankelijk van de mate van afbraak van het coagulaat,

meer of minder vloeibaar en helder. Ook de cyste-inhoud kan door haematogeen pigment gekleurd zijn.

Over het algemeen zijn deze cysten meer gladwandig en minder van trabekels voorzien dan de verwekingscysten (JANZEN, DEELMAN, MEESSEN en STOCHDORPH, FISHER). De typische kleur van het weefsel komt in de benaming: okercyste, tot uitdrukking.

Ook bij de recente bloeding leek een betrouwbare schatting van de klinische duur mogelijk te zijn; van de 3 gevallen van okercyste was in de hetero-anamnese evenwel geen spoor terug te vinden. Evenals bij de verwekingen is van de klinische duur der recente bloedingen gebruik gemaakt om de tijdsfactor in het histologische aspect der reactieve veranderingen in de bloedingsrand, althans op beperkte schaal, te beschrijven. De methodiek van dit onderzoek en de criteria van beoordeling van het histopathologisch beeld zijn dezelfde als bij de encephalomalacie werden toegepast. De verkregen uitkomsten zijn in tabel IIIb, bldz.137, samengevat. De aard van het materiaal, letale bloedingen, is er de oorzaak van dat in dit onderzoek slechts de vroege fasen van de reactieve processen in enige omvang konden worden betrokken: de langste termijnen van controleerbare duur waren $2\frac{1}{2}$, 3 en 4 weken en er waren slechts 2 gevallen van $\pm 2\frac{1}{2}$ week en maar één geval van $\pm$ 3 en van 4 weken!

In deze vroege fasen bleek het tijdsbeloop van de reactieve verschijnselen bij de bloeding vrijwel gelijk aan dat bij de encephalomalacie, zodat de voor de verweking opgestelde richtlijnen voor de ouderdomsbepaling van de haard ook voor de approximatieve schatting van de duur van de bloeding, wanneer die althans niet langer dan $\pm$ 2 weken is, bruikbaar lijken te zijn. Voor wat oudere bloedingen betreft, is aan de hand van het eigen materiaal geen uitspraak mogelijk.

Ook bij de bloeding is de leucocytaire (granulocytaire) reactie het eerste teken van "Wiederbelebung". Zij is even kortstondig als bij de verweking: in de 2e helft van de 2e week, vaak eerder al, worden deze cellen vrijwel niet meer gevonden. De reactie is, althans in enige omvang, niet terstond aanwezig: van de 10 gevallen, die in uiterlijk 24 uur dodelijk waren verlopen (S 74, S 94, S 110, S 118, S 167, S 181, S 187, S 191, S 199, S 202) werd deze reactie slechts in 2 gevallen duidelijk gevonden. Kennelijk is het maximum ook na enkele dagen reeds voorbij: in de 2e helft van de 1e week worden overwegend degeneratieve celvormen gezien. Indien na de 1e week nog leucocyten werden gezien, waren het steeds necrotische cellen. In deze oudere haarden kwamen rondkernige cellen, overwegend lymfocyten voor.

Vaatwandreactie wordt in de loop van de 1e week, in de 2e helft steeds in enige omvang al, gezien; zij lijkt lang te bestaan. In de preparaten van de $2\frac{1}{2}$, 3 en 4 weken oude bloedingen werd zij nog aangetroffen.

Phagocyten worden omstreeks het einde van de 1e week al in enige omvang waargenomen. Zij blijven vermoedelijk, zoals de literatuur ook aangeeft, zeer lang bestaan: in de 3 okercysten werden tussen de gliavezels en in de cyste-inhoud nog pigmentkorrelcellen gevonden.

Een astrogliareactie van enige omvang werd reeds op het eind van de 2e week gezien; in de Holzer of Mallory preparaten leek dan nog nauwelijks sprake van netvorming der vezels.

In het preparaat van de 4 weken oude bloeding werd een uitgesproken astrogliareactie en een beginnend netwerk van gliavezels aangetroffen. Er was een onmiskenbaar begin van vervloeiing van het materiaal, dat de cyste-inhoud zou gaan vormen.

De 3 okercysten toonden een overeenkomstig beeld. Er was in de randzone nauwelijks nog vaatwandreactie. Reactieve astrogliacellen waren aanwezig en er was een niet te miskennen netwerk van gliavezels. De cyste-inhoud was nog niet geheel vervloeid. Phagocyten, grotendeels gedegenereerde vormen, werden in de randzone en in de cyste-inhoud aangetroffen.

In één van de 5 gevallen, die een opmerkelijke brede verweekte bloedingsrand hadden, wees het histopathologisch aspect van een deel der verweking op een ouder proces dan met de klinische duur van de bloeding overeenkwam (S 76).

In dit geval was de patiënt in iets meer dan een dag aan een acuut cerebrovasculair accident, waarbij een rechtszijdige hemiplegie was ontstaan, overleden. Drie weken tevoren zou hij over visusstoornissen hebben geklaagd, die in enkele dagen zouden zijn verbeterd. Bij de hersensectie (Pathologisch Laboratorium) bleek links parieto-occipitaal in de grote hersenen een grote bloeding te zijn die door een verwekingsrand, die vooral occipitaal een grote uitbreiding had, was omgeven. In deze occipitale verwe-

kingsrand werden prolifererende vaatwanden, macrophagen en hun gedegenereerde celvormen, en reactieve gliacellen gezien. Plaatselijk waren er gliavezels.

Het lijkt zeer wel mogelijk dat de bloeding in dit geval in een ouder gebied van verweking was ontstaan. In de 4 andere gevallen kwam het histopathologische aspect van de rand meer met de klinische duur der bloeding overeen. Bloedingen in een tevoren bestaande verweking werden door GLOBUS en STRAUSS; LHERMITTE en KYRIACO, en door ROSE beschreven.

De ervaring die uit het eigen materiaal werd verkregen, kan als volgt worden weergegeven:

- In alle 51 gevallen waren de recente bloedingen groot; zij hadden tenminste in één richting een diameter van 2 cm of meer.
- De recente bloedingen kwamen overwegend in de grote hersenen voor (46/51, d.i. ± 90%). Haemorrhagie in de kleine hersenen kwam in ± 8% der gevallen (4/51) voor. Er was één primaire bloeding in de hersenstam.
- De bloedingen werden in de grote hersenen overwegend in de basale gangliën en hun omgeving gezien (38/46, d.i. ± 83%). Practisch geheel in de witte stof lagen 8, d.i. ± 17% van deze bloedingen.
- Uitbreiding van de bloeding der grote hersenen in de gelijkzijdige pedunculus cerebri kwam in bijna 9% (4/46) voor. Perforatie in het ventrikelsysteem geschiedde in ± 72% (33/46); perforatie door het hersenoppervlak in ± 34% (16/46). In 8 gevallen, d.i. ± 17%, was er een gecombineerde perforatie.
- In 35 gevallen was er een inklemming van hersenweefsel in de incisura tentorii of/en het foramen magnum. Alle 4 cerebellaire haemorrhagieën en de enige ponsbloeding waren door inklemming (in het achterhoofdsgat) gevolgd. De 46 cerebra met een bloeding in de grote hersenen toonden in 30 gevallen een inklemming in de incisura, vaak samen met een inklemming in het foramen magnum. Bovendien waren er bij deze 46 cerebra nog 9 gevallen van dubieuze incisuriële inklemming.
- Op één na waren alle recente bloedingen solitair. In 3 gevallen was er een combinatie van een recente met een oudere bloeding (okercyste). In 4 gevallen, d.i. bijna 10%, waren er naast de bloeding één of meer verwekingshaarden, waarvan 4 oud waren. In 2 cerebra lag telkens één verwekingscyste; in het 3e waren 2. Het 4e geval had een recent haemorrhagisch infarct, dat in de andere hemisfeer van de grote hersenen lag dan waarin de bloeding was.
- In 5 gevallen kwam bij de bloeding in de grote hersenen een uitzonderlijk grote rand van verweking voor. In één daarvan leek het histopathologisch aspect in een deel van de verweking ouder dan met de klinische duur van de bloeding overeenkwam.
- Bij alle recente bloedingen kon de duur der histopathologische afwijkingen approximatief worden geschat.

HOOFDSTUK IV

DE PATHOGENESE VAN DE HAEMORRHAGIA CEREBRI

Indeling:

Topografische verschillen tussen de hypertensie- en andere hersenbloedingen 69

Opvattingen over het ontstaan der hypertensie-bloedingen 69

Schematisch overzicht van deze opvattingen 82

Aetiologische indeling der hersenbloedingen 83

- Indeling der bloedingen in het eigen materiaal 85

Het intracerebrale haematoom 85

De grote hersenbloeding is geen pathogenetische eenheid. Een belangrijk deel der gevallen ontstaat bij toestanden van hypertensie die ook reeds in afwijkingen in andere organen tot uiting kwam. Frequent is bij deze haemorrhagieën de samenhang der hersenbloeding met hypertrofie van het hart, schrompelnieren en uitgebreide degeneratieve afwijkingen der vaten. Voor wat de intracerebrale arterien betreft, stelden BAKER en IANNONE (1959) in een systematisch onderzoek de invloed van hypertensie op de uitbreiding en intensiteit van de regressieve afwijkingen van deze vaten vast.

Er komen evenwel ook spontane, grote hersenbloedingen voor die kennelijk in een andere pathogenetische samenhang zijn ontstaan. Bij het onderzoek van deze gevallen blijkt de bloeddruk vrijwel normaal te zijn geweest en worden de bovengenoemde pathologisch-anatomische afwijkingen veel minder frequent gevonden. Het onderscheid tussen de beide typen van bloedingen komt bovendien in topografische verschillen tot uiting (ADAMS en VANDER EECKEN, 1953; JOHANSSON en MELIN, 1960; JOHANSSON, 1961). In het materiaal van JOHANSSON (165 gevallen) bleek bij hypertensie de bloeding vooral in de stamgangliën, de thalamus en de directe omgeving van deze kernen (71%), de pons (6%) en het cerebellum (6%) voor te komen. Deze praedilectie voor het gebied van de basale gangliën en de thalamus was minder uitgesproken bij de niet door hypertensie gekenmerkte bloedingen. De localisatie in het gebied van de basale gangliën en de thalamus, de witte stof van de grote hersenen, de pons en het cerebellum was hier respectievelijk: 42%, 39%, 16% en 3%. Dit niet door hypertensie gekenmerkte type is betrekkelijk weinig frequent. Het percentage van voorkomen wisselt in de verschillende overzichten (o.m. LIPMANN, 1918; BAER, 1924; ZIMMERMANN, 1949; ADAMS en VANDER EECKEN, RUSSELL, 1954; COHEN, 1955; DELACHAUX, 1959; JOHANSSON en MELIN; JOHANSSON; MUTLU c.s., 1963). ADAMS en VANDER EECKEN stelden dat het in een groot materiaal in 1 op 3 - 4 grote bloedingen voorkomt.

Er is geen eenstemmigheid van opvatting over de pathogenese van de door hypertensie gekenmerkte bloeding. Onlangs nog stelden CRAWFORD en CROMPTON (1965) dat de rijkdom aan hypothesen het gemis aan precieze informatie terzake demonstreert. De verklaring van dit feit ligt in de hoedanigheid van de hersenbloeding: zij destrueert in de regel het weefsel ter plaatse van haar oorsprong. Door gebrek aan histopathologische grondslag is elke poging tot verklaring van het ontstaan der haemorrhagie dan ook afhankelijk van een indirecte bewijsvoering: een afleiding uit niet aan de bron der bloeding ontleende histopathologische argumenten. Dit is de belangrijkste oorzaak van het opmerkelijke feit dat een betrekkelijk uniform klinisch en morfologisch beeld het uitgangspunt is geweest van wijd uiteenlopende hypothesen.

Het kernpunt der meningsverschillen betreft de wijze van extravasatie: per rhexin of door diapedese, eventueel dia-erese. Dit verschil wordt toegespitst in die opvattingen die de bloeding in principe zien als enkelvoudig, eenmalig gebeuren: door ruptuur van een intracerebrale arterie. Nauw, maar niet noodzakelijk, met dit kernpunt verbonden is een ander probleem: dat van een gepraeformeerde locale verandering van het hersenparenchym die de bloeding voorbereidt. Als deze preparatieve afwijking als een encephalomalacie wordt gedacht, ontstaat de op zich zelf aantrekkelijke consequentie van de mogelijkheid van een betrekkelijk unitaristische opvatting der cerebrovasculaire accidenten. In de verschillende hypothesen zijn deze factoren in een verschillend stramien verweven.

CHARCOT en BOUCHARD (1868) meenden dat de grote hersenbloeding door confluentie van rhexis-bloedinkjes uit kleine arteriën tot stand kwam. Zij vonden in alle gevallen van hersenbloeding, recente zowel als oudere, miliaire aneurysmata van de kleine arteriën. Deze pathologische vormsels waren met het blote oog, anders met de loupe, zichtbaar en kwamen in wisselende frequentie, tot enkele tientallen toe, bij vaten met een diameter van maximaal 0,25 mm voor. Zij werden ook zonder dat er

een apoplexie was ontstaan in de hersenen van oudere personen, soms ook bij jonge volwassenen, gevonden. Het meest werden zij gezien in de thalamus en het striatum; zij kwamen ook voor in de grijze stof van de hersenwindingen, eventueel op de grens van grijze en witte stof.

In alle gevallen van recente haemorrhagie werden zij bij voorzichtig uitwassen van het bloed in de wand van de door de bloeding ontstane holte gevonden. Een ruptuur van de wand kon in elk onderzocht geval bij enkele van deze aneurysmata worden waargenomen, waarbij het bovendien soms waarschijnlijk leek dat het in deze aneurysmata gestolde bloed samenhing met de massa van de hersenbloeding. Door confluentie van de bloedinkjes uit deze geruptueerde aneurysmata ontstond de grote hersenbloeding.

De onderzoekers meenden dat deze pathologische vormsels een late fase vormden van een pathologisch vaatproces, dat zij van de arteriosclerose onderscheidden. De oorzaak was een scleroserende periarteriitis, die in de adventitia begon en die vooral de media van de vaatwand aantastte en destrueerde. De vaatwand atrofieerde tenslotte en was niet langer tegen de bloeddruk bestand; er ontstond een aneurysma en, incidenteel, een ruptuur in deze uitgezette, verzwakte delen der arteriën.

Twijfel aan het voorkomen van deze aneurysmata is niet mogelijk. Verschillende onderzoekers hebben ze in hun materiaal, zij het ook in varierende frequentie, gevonden. EPPINGER (1887) vond ze ook in de wand van venen. Hij beschreef ze als pseudo-aneurysmata. Verwarrend is, dat in zijn nomenclatuur een echt aneurysma een vormsel is, dat door uittrede van de intima door een breukpoort van de tunica elastica is ontstaan. Ook voor BEITZKE (1937) lag de oorzaak van de hersenbloeding in tenminste een deel der gevallen in de ruptuur van deze vormsels. Indien de haemorrhagie een terrein van gedesintegreerd hersenweefsel treft, kan door inwoelen van het uitgetreden bloed en de secundaire rupturering van vaten een grote bloeding ontstaan. Hij meende dat de aneurysmata door arteriosclerose en door andere vaatafwijkingen ontstaan.

Twijfel ontstond evenwel over de ware aard van deze vormsels. PICK (1910) en zijn medewerker ELLIS, ook andere onderzoekers, meenden dat zij zoal niet uitsluitend dan toch hoofdzakelijk aneurysmata dissecantes of spuria waren: producten van de ruptuur in de vaatwand van een arterie of locale extramurale bloedingen, na verscheuring van de vaatwand, die soms een begin van organisatie toonden. Zij bleken ook niet steeds miliair; grotere vormsels, die de omvang van een erwt konden bereiken, kwamen voor. Zij werden steeds in de wand van arteriosclerotisch veranderde vaten gevonden. Vermoedelijk waren zij betrekkelijk recent ontstaan; er was in de regel nauwelijks enige reactie van het parenchym om de vormsels.

PICK achtte het mogelijk dat de hersenbloeding door de ruptuur van een groot aneurysma ontstaat; hij meende niet dat de miliaire vormsels pathogenetisch belangrijk waren. De vaatwandverscheuring kan enkelvoudig of multipel voorkomen, als was het b.v. daardoor alleen al, dat bij de hersenbloeding weefsel wordt gelacereerd waarbij nieuwe bloedingen ontstaan. Voorwaarde voor de ruptuur, stelde PICK, is de verzwakking van de vaatwand door arteriosclerose. Bij hypertensie ruptureert de arterie op een door arteriosclerose beschadigde plek van de vaatwand. Vaatwandverscheuring komt ook voor zonder dat er een aneurysma aan vooraf gaat: de door een aneurysma dissecans of -spurium gevormde praedispositie is niet noodzakelijk. De enige belangrijke voorwaarde is de arteriosclerose: zij bereidt de bloeding voor, al dan niet onder vorming van een aneurysma. Dit, schreef NEUBüRGER (1930), waren opvattingen uit de school van ASCHOFF.

Ook RüHL (1927) zag in de ruptuur van een arteriosclerotische arterie de belangrijkste oorzaak van de bloeding. Opvallend zijn bij de haemorrhagie de destructie van het parenchym en de perforatie van de bloeding in de ventrikels of door de hersenschors. Hier wordt de uitwerking van mechanisch geweld door gesuggereerd: de bloeding moet onder druk tot stand zijn gekomen. Dit is niet in overeenstemming met de opvatting van bloedinkjes uit kleine vaten, die later conflueren.

De ruptuur wordt voorbereid door de locale verzwakking van de vaatwand bij arteriosclerose. In het door hem bestudeerde materiaal kwam ernstige arteriosclerose der grote en kleinere arteriën algemeen voor. Deze vaatafwijkingen tonen bij de intracerebrale arteriën een typisch beeld. Histopathologisch vallen op de sterke destructie onder hyalinisatie van de intima, van de tunica elastica en, vooral,

van de media. Uiteindelijk lopen deze processen in een atrofie van de vaatwand uit. Hier gebeurt onder invloed van de hypertensie de ruptuur. De aneurysmata, ook de pseudo-aneurysmate, zijn secundaire processen; zij hangen met de wandverdunning samen.

Op een verwant standpunt stond BOUMAN (1931). Bij de bloeding zijn mechanische en chemische factoren werkzaam. De haemorrhagie ontstaat bij de oudere patiënt door ruptuur van een atheromateus beschadigd vat (atheromateuze zweer geeft wandverzwakking). Het mechanische geweld van de extravasatie lacereert het parenchym en bewerkstelligt tot in de bloedingsrand een ruptuur van kleinere vaten. Bovendien ontstaat in dit beschadigde parenchym een fermentatieve aantasting van de vaatwanden, die snel (dat bewijzen de ervaringen met de cerebrale schotverwondingen) de vaatwand verzwakt, waardoor eveneens secundaire bloedinkjes kunnen ontstaan.

In 1933 herhaalde ASCHOFF de stelling dat de hersenbloeding bij hypertensie per rhexin tot stand komt. Bij hypertensie en arteriosclerose der hersenvaten worden, vooral ook in de vaten der stamgangliën, ernstige degeneratieve vaatwandafwijkingen gevonden. De pigmentatie om vele van deze vaten geeft aan dat er bloedinkjes bij voorkomen.

Het snelle letale beloop in vele gevallen van stamgangliën-bloeding en het morfologische aspect van deze haemorrhagieën laten eigenlijk geen andere conclusie toe dan dat de bloeding door ruptuur van de beschadigde vaten tot stand moet zijn gekomen. Aan dit principe moet worden vastgehouden; van secundaire orde zijn de vraagstukken met betrekking tot de enkelvoudigheid of veelvuldigheid der rupturen (multicentrische oorsprong der bloeding?) en met betrekking tot de betekenis van de miliaire aneurysmata, die vermoedelijk slechts een begeleidend verschijnsel van de vaatwand-degeneratie zijn.

Tot een duidelijk andere opvatting kwam ROSENBLATH (1918). Voor deze onderzoeker waren de morfologische aspecten van de bloedingshaard niet in overeenstemming met wat bij een rupturele bloeding uit een arterie te verwachten is. Bij een mechanische genese zou de bloeduitstorting, gezien de structuur der witte stof der hersenen, vooral verdringend en splijtend moeten werken, voornamelijk tussen de vezelsystemen en langs de vaten een weg moeten vinden en in onveranderd hersenweefsel moeten eindigen. De haard is evenwel vaak rond of ovaal, eindigt niet in een rand van gespleten weefsel en toont minder verschijnselen van perforatie in de ventrikels of op het hersenoppervlak dan met zijn omvang, indien die door mechanisch geweld zou moeten worden geduid, overeenkomt. Het is bij zulk een genese niet te verklaren dat het bloed uitgebreid in het hersenweefsel voorkomt en niet in de eerste plaats een weg vindt naar de ventrikels of het hersenoppervlak. Bovendien is de bloedingsrand duidelijk regressief veranderd. Aan de haard grenst necrobiotisch weefsel en tot op enige afstand komen bloedinkjes voor, die duidelijk om necrotisch veranderde vaten zijn ontstaan. De kleinere bloedingen zijn vaak ringbloedingen die een centrum van necrobiotisch weefsel om een aangetast vat hebben.

De necrose der vaten komt uitsluitend om de haard voor; nergens anders in de hersenen. De afwijkingen zijn vooral in de intima en de media duidelijk; minder in de adventitia. Om deze vaten ontstaan diapedetische en dia-eretische bloedinkjes en de ringbloedingen. De extravasaties komen hoofdzakelijk bij de venen en capillairen voor; de arteriën zijn vaak door een thrombus geobliteereerd.

Dit morfologische (en histopathologische) aspect doet veeleer vermoeden dat de bloeding in een necrobiotisch gebied van de hersenen, dat kennelijk acuut is ontstaan, voorkomt. In het centrum heeft de necrose de grootste uitwerking gehad. Hier kwam het vermoedelijk uitgebreid tot verweking en vervloeiing van weefsel; aan de periferie is het weefselversterf minder uitgesproken. Die periferie: de bloedingsrand, is evenwel op dezelfde wijze ontstaan als de eigenlijke haard; de hierin voorkomende bloedinkjes zijn gelijksoortig aan de grote haemorrhagie: zij zijn de modellen van ontstaanswijze der grote bloeding. Kennelijk komt ook de grote bloeding door diapedese of dia-erese tot stand. Het is een bloeding uit capillairen en venen; de arteriën zijn immers vaak gethromboseerd. Door confluentie van een groot aantal van deze bloedinkjes is de grote haemorrhagie ontstaan.

Voor de verklaring van het ontstaan van dit acute weefselversterf ging ROSENBLATH uit van het chronische nierlijden dat, meende hij, veelvuldig bij de apoplexie-patiënt voorkomt. Hij postuleerde nephrogene stofwisselingsstoornissen waarbij acuut fermenten in de circulatie worden gebracht, die in korte tijd locaal een toxische necrose kunnen veroorzaken; een weefselversterf dat te vergelijken is met

b.v. de pancreasnecrose. Arteriosclerotische vaatwandveranderingen en hypertensie achtte hij voor het ontstaan van de bloeding niet van wezenlijk belang.

ROSENBLATH gaf aan door ROCHOUX (1814, 1848) te zijn beïnvloed. Voor deze onderzoeker kon de bloeding niet enkel door de invloed van hypertensie op de degeneratief verzwakte vaatwand worden verklaard. Een derde factor was noodzakelijk: de verminderde weefseldruk en de verzwakte resistentie van het hersenweefsel. De bloeding wordt voorbereid door een chronisch progressieve verandering van het hersenparenchym: "une disposition mauvaise de l'organisation interne" van het hersenweefsel. Het zijn deze veranderingen die ook op de wand van de kleinere vaten overgrijpen. De bloeding komt door ruptuur van deze vaten, maar zij is ook een gevolg van de weefselverandering der hersenen en de daardoor ontstane vermindering van resistentie. De arteriosclerose, die een aandoening der grotere arteriën is, is niet van pathogenetisch belang. Later (1848) preciseerde ROCHOUX de praehaemorrhagische weefselafwijking als een door stofwisselingsstoornissen veroorzaakte locale verweking, een "ramollissement hémorrhagipare".

WESTPHAL en BäR (1926) bevestigden de waarnemingen van ROSENBLATH. Zij beschreven de in de bloedingsperiferie gevonden vaatafwijkingen als angionecrose der arteriën, arteriolen, capillairen en venen. De aneurysmata van CHARCOT en BOUCHARD zijn verschijningsvormen van dit vaatproces. In de arteriewand is vooral de aantasting van de media, de media-necrose, opvallend. De angionecrose moet van de arteriosclerose worden onderscheiden. ROSENBLATH wees er al op, dat de necrotische afwijkingen uitsluitend in en om de haard worden gevonden, zelfs in geval van ernstige arteriosclerose der hersenvaten. Deze typische necrosen komen ook niet in de andere organen voor, ofschoon de arteriosclerose een algemeen vaatproces is. Het is bovendien geenszins regel dat de arteriosclerose bij bloedingsgevallen in de hersenvaten wordt gevonden.

De angionecrose wordt ook regelmatig gevonden in de verwekingshaarden die soms in de hersenen behalve de bloeding worden waargenomen. Dit wijst op een nauw verwante genese van encephalomalacie en bloeding, eventueel op een gemeenschappelijke oorzaak.

ROSENBLATH's opvatting van de werking van een nephrogeen ferment is niet houdbaar, al was het alleen daarom al dat chronische nierziekten en schrompelnieren slechts in een deel der gevallen voorkomen. De hypertensie, die veel algemener is, heeft pathogene betekenis. Bij deze ziekte komen angiospastische crisen voor, algemeen zowel als locaal. In het cerebrum zijn locale angiospasmen de eerste oorzaak der verschijnselen. In het getroffen vaatgebied ontstaat dan ischaemie waardoor, vooral in de grijze stof van de basale gangliën, snel een weefselverzuring optreedt, die autolytisch werkt, althans eventuele autolytische processen versterkt. De angionecrose is het resultaat van deze processen.

Na beëindiging van de angiospastische crise ontstaat een locale hyperaemie. De bloedstroom kan dan een ruptuur van de gehavende arteriën bewerkstelligen. Belangrijker is dat de abnorm permaebele wand van de (beschadigde) kleinere vaten bloed doorlaat, zodat diapedetische bloedingen ontstaan. Door confluentie van zulke bloedinkjes ontstaat de grote bloedingshaard. In de bloedingsrand is de samenvloeiing van kleinere bloedinkjes duidelijk te zien.

WESTPHAL (1927) bracht zelf ook nog klinische argumenten in: prodromale, vluchtige verschijnselen kunnen aan het apoplectisch insult voorafgaan. Dit zijn uitingen van angiospasmen. Ook experimenteel poogde hij de bewijsvoering te versterken. Bij katten en honden bewerkstelligde hij een tijdelijke anoxie der hersenen door ligatie van de aa. carotides communes en de aa. vertebrales bij hun oorsprong, waarna hij suprarenine inspoot en de hersencirculatie herstelde. Grote bloedingen zag hij niet. In de hersenen werden evenwel vaatafwijkingen gevonden die op angionecrose leken. Om deze vaten kwamen diapedetische bloedingen voor.

LHERMITTE (1933) combineerde de opvattingen van ROSENBLATH en van WESTPHAL en BäR. Er is geen voldoende argument voor de aanname van een bloeding per rhexin. De arteriosclerose der cerebrale vaten is in de pathogenese kennelijk ook niet essentieel.

Zeer wel mogelijk is de onderstelling dat de bloeding multicentrisch ontstaat en door samenvloeiing van multipele diapedetische en dia-eretische extravasaties wordt gevormd. De oorzaak is een functionele circulatiestoornis in het gebied van een hersenarterie, waardoor weefseldestructie met aan-

tasting van de vaten ontstaat, die dan doorlaatbaar worden. Speculatief kan bovendien aan de lytische invloed in zulke gebieden van stoffen, die door de hypertensie worden geproduceerd, worden gedacht. Ook de locale functionele circulatiestoornis, die zeer goed als spasme in het kader van de crisen bij hypertensie kan worden gedacht, wordt wellicht door bepaalde agentia, die bij hypertensie worden geproduceerd, veroorzaakt.

Te onzent heeft DE VRIES (1928) een opvatting ontwikkeld, die eveneens steunt op een praehaemorrhagische necrobiose.

Bij de obliteratie van het lumen van eindarteriën - en dat zijn de aa. perforantes van de hersenarteriën, b.v. van de a. cerebri media - ontstaat in het bevloeiingsgebied een necrose, die in de gangliëncellen en hun vezels en in sommige glia-elementen eerder tot stand komt dan in de meer resistente bloedvaten.

Een necrose ontstaat ook door toestanden van kritieke ischaemie bij subtotale vaatafsluitingen. Er circuleert dan nog wel bloed in het bevloeiingsgebied, maar de bloedstroom is niet in staat aan de energiebehoefte van het weefsel te voldoen.

Het langst handhaven bij zo'n ischaemie de bloedvaatwanden hun integriteit; na $1\frac{1}{2}$ - 2 dagen is de necrobiose van het mesenchym evenwel zover voortgeschreden dat de vaatwand abnorm doorlaatbaar wordt. Voortschrijdend ontstaan er dan diapedetische bloedinkjes. Door confluentie komt het tot grotere extravasaten.

De meeste hersenbloedingen zijn op deze wijze ontstaan. Zij zijn dus het gevolg van een necrose, die enige tijd eerder ontstond en die blijkbaar zelf geen klinische verschijnselen had gegeven. In de stamganglia is zulk een asymptomatische necrose mogelijk; de bloeding is een ruimte-innemend proces, dat op de omgeving, de capsula interna b.v., verdringend en destruerend inwerkt en op deze wijze klinische verschijnselen geeft.

De hersenbloeding ontstaat gewoonlijk dan ook door progressieve vaatafsluiting in de arteriën der stamgangliën; de oorzaak van deze afwijkingen is arteriosclerose der vaten. De haemorrhagie veronderstelt een subtotale afsluiting die tenminste enkele dagen bestaat. Indien de progressie naar obliteratie zo snel gaat, dat binnen 1 - 2 dagen een vaatafsluiting tot stand komt, ontstaat een verweking. De encephalomalacie en de bloeding zijn pathogenetisch verwant; klinisch zijn zij dan ook moeilijk van elkaar te onderscheiden.

Bij de arteriosclerose der perforerende arteriën kunnen ook aneurysmata en rupturen ontstaan; de meeste bloedingen komen evenwel diapedetisch in een ischaemisch-necrotisch gebied tot stand.

WESTERMAN (1931) stelde eveneens dat de bloeding in wezen een haemorrhagisch infarct is dat door de incomplete afsluiting van een intraparenchymateuze arterie ontstaat, eventueel door de (onvoldoende) toevloed van bloed uit de collateralen in een gebied van encephalomalacie tot stand komt. De massieve haemorrhagie komt echter door rhexis van een vat in dit infarct tot stand. Hij ondersteunde zijn opvattingen door het dierexperiment. Bij konijnen spoot hij in een carotis proppen in die uit een in cacaoboter verdeelde hoeveelheid fijne loodglaspartikels bestonden. Hierdoor verkreeg hij incomplete vaatafsluitingen waarbij hij bloedingen zag, die histopathologisch overeenkomst toonden met de haarden van de haemorrhagia cerebri.

Deze experimenten hebben de opvatting van DEELMAN (1933) beïnvloed. Bij hypertensie komt de haemorrhagie vermoedelijk door arteriële ruptuur tot stand. De vooral in de arteriën der stamgangliën aantoonbare degeneratieve vaatwandafwijkingen en het voor mechanisch geweld pleitende morfologische aspect der bloedingen steunen, tezamen met de hypertensie, deze onderstelling. Bovendien ontstaan bij konijnen door intracerebrale injectie van hun eigen bloed in de periferie van deze kunstmatige "bloedingen" pathologisch-anatomische beelden die op de verschijnselen van de bloedingsrand lijken. Deze bloedinkjes in de rand van een haemorrhagie zijn gevolg-verschijnselen en zijn niet indicatief voor de wijze waarop de grote bloeding ontstaat.

Het experiment van WESTERMAN geeft aan dat de bloeding soms door ruptuur in een gebied van haemorrhagische infarcering kan ontstaan.

Een aan de hypothese van DE VRIES verwante opvatting is die van GLOBUS en STRAUSS (1927).

Deze onderzoekers zagen in de bloeding het eindpunt van een reeks van cerebrale afwijkingen die door de progressie van de arteriosclerose der intracerebrale vaten wordt veroorzaakt. Voorwaarde voor de haemorrhagie is het ontstaan van een verwekingshaard in de basale gangliën. De verweking bereidt de bloeding op tweeërlei wijze voor: de desintegratie van het parenchym verlaagt de beschermende weefseldruk om de vaten, die zelf door de ischaemische necrose worden aangetast. In de periferie van de verweking zijn de kleine vaten in de collaterale circulatie ingeschakeld. Zij zijn er evenwel beschadigd en missen de steun van de normale weefseldruk. Uit deze vaatjes ontstaan diapedetische bloedingen waaruit door confluentie de fatale bloeding ontstaat. De vermindering van de weefseldruk is in deze opvatting mede een essentiële pathogenetische factor. Ook in dit opzicht sluit deze opvatting nauw aan bij die van ROCHOUX.

De onderzoekers ondersteunden hun hypothese met een aantal argumenten waarvan de belangrijkste waren: de aanwezigheid van oude verwekingshaarden bij gevallen van hersenbloeding; verschijnselen van organisatie in het randgebied van sommige recente bloedingen; de afwezigheid van een zoom van hersenweefsel om de resten der arteriën die soms in het bloedingscoagulaat nog kunnen worden gevonden; de toestand van "état criblé" der stamgangliën, die betrekkelijk vaak wordt gevonden.

GLOBUS en EPSTEIN (1953) voerden ook nog een dierexperimenteel argument aan. Bij honden verwekten zij, na proximale ligatie van een a. cerebri media en injectie van neosynephrine op een later tijdstip, bloedingen in de basale gangliën die uit diapedetische extravasaties waren ontstaan. Opvallend was dat de bloedingen niet bij apen ontstonden. Dit soortverschil werd door een verschil in rijkdom van de collaterale circulatie verklaard.

HICKS en WARREN (1950) meenden eveneens dat de bloeding in voorbereid terrein ontstaat. In de bloedingsrand worden afwijkingen gevonden die op een langere duur der processen wijzen. Voorbereidend werken spasmen die een ischaemische locale hersen- en vaatwandbeschadiging, eventueel een necrose veroorzaken. Indien bloed in zulke vaten vloeit, doordat b.v. de spasme wordt opgeheven of indien er een ruime "overlapping" van aangrenzende bevloeiingsgebieden is, zoals in de stamgangliën, ontstaan diapedetische extravasaties uit de kleine vaten waaruit door samenvloeiing de grote bloeding ontstaat. Mogelijk is ook dat locaal anoxisch oedeem daarbij een factor is: door compressie op de vaten ontstaat dan een vicieuze verslechtering van de plaatselijke circulatie die tot stase en diapedese uit de beschadigde kleine vaten voert. De confluentie hangt met de lage weefseldruk der hersenen samen: bij zitten en staan is de liquordruk intracranieel niet veel meer. soms zelfs lager, dan de atmosferische druk.

Er zijn geen principiële genetische verschillen met de encephalomalacie; bij de verweking komen vaak kleine bloedinkjes voor. Er is een verschil in constellatie van de pathogene factoren.

Tot een volledig functionele opvatting kwam SCHWARTZ (1930). De hypertensie, meende hij, is de belangrijkste pathogenetische factor. Vooral in perioden van sterke toename van de toch al hoge bloeddruk, de z.g. "Krisen", werken de amplituden van de pulsaties der bloedstroom traumatiserend in op de vaatwand. Deze drukgolven veroorzaken in het arteriële systeem, telkens opnieuw, een stoornis van de innervatie van de vaatwand, die zich in het neurovasculaire systeem langs de vaatboom voortplant en die in de hersenarteriën een complexe reeks van tonus-afwijkingen bewerkstelligt waarbij in de periferie der hersenarteriën, vooral in de capillairen en kleine venen, een extreme vasodilatatie (vasoparalyse) ontstaat. Dit leidt tot circulatiestoornissen in de arteriële periferie waarbij een verlangzaming van de bloedstroom en zelfs een stase van de circulatie optreedt. Hierbij komt het tot diapedetische bloedingen waaruit door confluentie de grote bloeding ontstaat.

Op de arteriën der basale gangliën werken de drukgolven ongebroken in; hier ontstaan dan ook de meeste bloedingen.

De arteriosclerose is een begeleidend verschijnsel van de traumatiserende werking der drukgolven; deze vaatwandafwijking ontstaat reactief op het geweld van de pulsaties der bloedstroom. Zij is niet van pathogenetische betekenis: in een deel der gevallen wordt deze afwijking bij de hersenbloeding gemist. Dit vormt juist een argument voor de functionele genese van de haemorrhagia cerebri. Er zijn er meer: het voorkomen van bilaterale bloedingen in de stamgangliën, een krachtig argument voor een functionele opvatting der genese; het voorkomen van apoplexieën zonder macroscopisch pathologisch substraat; het histopathologisch aspect der ponsbloedingen, dat voor confluentie uit kleinere extravasaties

pleit; het feit dat de vaatwandresten, die soms in het coagulaat der bloeding worden gevonden, geen verschijnselen van ruptuur tonen. Het belangrijkste argument komt evenwel uit het histopathologische aspect der satellietbloedingen voort. Zij zijn vaak ringbloedingen, in het centrum waarvan een vat ligt, dat niet werd geruptueerd. In zijn opvatting steunde SCHWARTZ op de stellingen van RICKER (1919), die meende, dat weefselbeschadiging vaak het gevolg is van locale circulatiestoornissen, die meer door de intensiteit dan door de aard van een prikkel, die het neurovasculaire netwerk treft, worden bepaald.

Voor een vrijwel gelijksoortige genese pleitten ALAJOUANINE, THUREL en HORNET (1936). Ofschoon de onderzoekers de mogelijkheid van een arteriële ruptuur niet ontkennen wilden, stelden zij dat deze "haemorrhagie par rupture vasculaire" in frequentie ver achter staat bij de "haemorrhagie postapoplectique". De meest voorkomende vorm van hersenbloeding ontstaat door acute vasomotore stoornissen in de zin van vasoparalyse der periferie van de arteriële vaatboom. Van deze functionele circulatiestoornis is ook het klinische beeld der bloeding in eerste instantie afhankelijk. De haemorrhagie is een complicatie der circulatiestoornis; zij is daarom ook: "postapoplectique".

In het gebied der vasoparalyse komt het door stase van het bloed tot ischaemische vaatwandbeschadiging. Diapedetisch, mogelijk ten dele ook door ruptuur van de vaten, ontstaan kleinere en grotere bloedingen. Confluentie speelt hierbij een rol. Vermoedelijk ontstaan de haemorrhagieën voornamelijk om venen.

De hersenbloeding is een "haemorrhagie postapoplectique précose". Zij ontstaat snel na de functiestoornis en is in de regel abundant en massaal. Pathogenetisch verwant is het haemorrhagische infarct. Dit is een toestand die door het ontstaan van multipele kleine bloedingen in een laat stadium, als er al een encephalomalacie is, wordt gekenmerkt. Dit infarct is een: "haemorrhagie postapoplectique tardive".

De encephalomalacie ontstaat door soortgelijke vasomotore stoornissen, waarbij de complicatie der extravasatie evenwel uitblijft. Het feit dat de verwekingen soms moeilijk van de bloedingen zijn te differentiëren, kan als argument voor een genetische verwantschap worden gebruikt.

ARING (1945) huldigde eveneens een functionele opvatting. Bij de experimentele hersenembolie (geciteerd werden VILLARET en CACHERA, 1939) worden bloedingen gezien indien vast materiaal wordt gebruikt; niet bij het bewerkstelligen van luchtembolie. Het is vrijwel zeker dat in het eerste geval vasomotore stoornissen in het vaatgebied, waarin de embolus klem raakte, optreden. Intermitterend zouden deze stoornissen zelfs maanden lang kunnen bestaan. De bloedingen moeten door deze innervatiestoornissen zijn veroorzaakt.

Daarnaast zijn er argumenten voor de opvatting dat vasomotore stoornissen de oorzaak zijn van de cerebrale afwijkingen die bij maligne hypertensie kunnen voorkomen. Hierbij kan een grote verscheidenheid van hersenbloedingen worden gevonden: petechiale bloedingen, op haemorrhagisch infarct gelijkende afwijkingen en grote hersenbloedingen die histopathologisch op de bloedingen van de haemorrhagia cerebri lijken.

Ook de kliniek geeft de mogelijkheid van een functionele genese aan: min of meer vluchtige prodromi leiden in een deel der gevallen het beeld van de bloeding in.

Het is weinig waarschijnlijk dat de bloedingen uit de kleine arteriën geschieden. Bij de hypertensie worden deze vaten in het patroon der vasomotore stoornissen vernauwd. Reactief ontstaan tenslotte wandverdikkingen en degeneratieve afwijkingen die het lumen vernauwen of afsluiten. Veel meer in aanmerking komen de venen. Zij hebben een dunnere wand en zijn door de geringe ontwikkeling van de tunica elastica betrekkelijk weinig resistent tegen bloeddrukverhoging. Bovendien ontstaan bij de vasomotore stoornissen ischaemische beschadigingen van deze vaten.

Men kan zich voorstellen, meent ARING, dat de bloeding ontstaat als in de arteriën bij voortschrijding van de degeneratieve vaatwandafwijkingen spasme niet meer mogelijk is en de beschadigde capillairen en venen de belasting van de bloedgolven der circulatie moeten doorstaan.

De vasomotore afwijkingen bij hypertensie zijn pathogenetisch de belangrijkste factor. Zij veroorzaken ischaemische en degeneratieve veranderingen der vaatwanden.

Ook voor SCHEINKER (1945) is de bloeding de terminale fase in een reeks van passagère, re-

cidiverende vasomotore stoornissen die in vasoparalyse van de periferie van de arteriële vaatboom resulteren. Bij het onderzoek van cerebra van overleden hypertensie-patiënten vond hij behalve de bekende afwijkingen aan de intracerebrale arteriën op vele plaatsen uitgezette, met bloed overmatig gevulde venen. De kogelbloedingen bleken regelmatig om één of meer van zulke gedilateerde venen te zijn gelegen. De wanden van deze vaten waren steeds degeneratief veranderd. Zij waren vaak atrofisch en fibreus; necrobiotische afwijkingen kwamen bovendien voor.

Het frequente voorkomen van sterk gedilateerde, overvulde venen pleit voor een functionele genese; de passagère prodromale afwijkingen, die in het klinische beeld kunnen worden gevonden, zijn eveneens een argument ten gunste van deze opvatting. Geopperd kan worden dat deze functionele circulatiestoornissen, die een stase in de periferie van de arteriële vaatboom bewerkstelligen, al dan niet bij herhaling tot ischaemische vaatwandbeschadiging van capillairen en venen voeren. Diapedetisch kunnen dan bloedingen ontstaan. De daarbij veroorzaakte locale verhoging van de weefseldruk is een complicerende factor: een circulus vitiosus van locale circulatiestoornis kan op deze wijze ontstaan. De grootte van de bloeding is van de grootte van de vasoparalytisch en ischaemisch beschadigde venen afhankelijk. SCHLESINGER, citeert hij, heeft in de basale gangliën en in de witte stof van de hemisferen venen van betrekkelijk groot kaliber beschreven.

Vele van de functionele opvattingen slaan een brug naar de pathogenese van de encephalomalacie, vooral als een prae-haemorrhagische verweking zelfs als voorwaarde voor de bloeding wordt gesteld. De mogelijkheid van een unitaristische opvatting van het ontstaan der cerebrovasculaire accidenten is een aantrekkelijk aspect van deze hypothesen. Zij werden veelal ontwikkeld na een methodisch onderzoek van de bloedingsrand en haar satellietbloedingen.

Steun zouden deze hypothesen kunnen vinden bij de uitslag van het onderzoek van LAMPERT en MüLLER (1926) en dat van GLYNN (1940) dat de resistentie van de vaatwand der intracerebrale arteriën tegen een druk van de grootte-categorie der hypertensie lijkt aan te tonen. In feite hebben WESTPHAL en BäR ook op het onderzoek van LAMPERT en MüLLER gewezen.

Deze onderzoekers bestudeerden bij het menselijke cadaver de mechanische weerstand van de wanden der intracerebrale arteriën tegen een in het lumen bewerkstelligde hoge druk. Na afklemmen van de aa. carotides externae, de aa. vertebrales en de aa. thyreoideae sup. werden de distale stompen van de doorgesneden aa. carotides communes verbonden met een systeem dat onder controleerbare druk een oplossing, die met het bloed isotoon was, in het arteriële stelsel der hersenen pompte. Nagegaan werd bij welke druk het tot een ruptuur der intracerebrale vaten kwam. Criterium voor het ontstaan van zulk een vaatwandscheur was een stoornis in de afvloed der vloeistof uit de distale stompen van de doorgesneden venae jugulares internae. De doorstroming geschiedde onder hoge druk.

Bij 30 "verse" cadavers ontstond in 4 gevallen een ruptuur, die in 3 gevallen in het gebied der stamgangliën tot stand kwam. De onderzoekers berekenden, dat deze rupturen eerst bij een druk ontstonden, die 3 - 4 maal zo hoog was als de bij hypertensie-patiënten maximaal gemeten bloeddruk. Opvallend was dat de vaatwandscheuren optraden in de hersenen van patiënten bij wie ziekte van de intracerebrale arteriën kon worden verwacht (hypertensie, lues), al werden zij daarbij in een minderheid der gevallen gezien.

GLYNN toonde aan dat de arteriën van de circulus Willisii lange tijd weerstand kunnen bieden aan een doorstroming onder een druk van 500 mm Hg. Door het aanbrengen van locale defecten in de wand van deze vaten kon hij het zelfs waarschijnlijk maken dat beschadiging van de adventitia of de media goed wordt doorstaan zolang de tunica elastica der vaatwand behouden blijft.

Eigenlijk is door deze onderzoekingen niet meer aangetoond dan dat de mechanische weerstand der intracraniële en intracerebrale vaten tegen een niet pulserende hoge druk van betrekkelijk korte duur, t.w. de duur van het experiment, in het lumen der vaten betrekkelijk groot is. Het lijkt niet dat deze uitkomst van grote betekenis is voor de problematiek van het ontstaan der hersenbloeding, al vormt zij dan een waarschuwing tegen de al te geredelijke aanname van de mogelijkheid van ruptuur der arteriële vaat-

wand. Opvallend is dat in de proeven van LAMPERT en MüLLER de arteriën van de basale gangliën het vaakst bij hoge inwendige druk blijken te bezwijken; een gegeven waar SCHWARTZ gebruik van heeft gemaakt.

Tegen de boven weergegeven functionele opvattingen is door de exponenten van een bloeding door ruptuur op drieërlei wijze stelling genomen.

De unitaristische tendenzen zijn o.m. door RüHL (1927), BöHNE (1927, 1931), NEUBüRGER (1932), DEELMAN (1933), HILLER (1936), SPATZ (1939), COHEN (1955) en ZüLCH (1961) bestreden.

Zij wezen op de topografische en histopathologische verschillen tussen de bloedings- en de verwekingshaarden, inbegrepen het haemorrhagisch infarct, en trokken daaruit de conclusie dat de bloeding niet op de grondslag van een voorafgaande ischaemie kan zijn ontstaan (op de morfologische verschillen werd reeds eerder in het vorige hoofdstuk ingegaan). In het bijzonder werd gewezen op de verschillen in het histopathologische aspect van de bloeding in het haemorrhagische infarct. De haemorrhagie is een compacte bloeding die comprimerend op de omgeving inwerkt; tussen de extravasaten blijft in het haemorrhagisch infarct het oorspronkelijke weefsel herkenbaar, hoezeer dit ook van bloed kan zijn doordrenkt (histopathologisch lijken de bloedingen, die bij een veneuze thrombose ontstaan nog het meest op de haemorrhagia cerebri). Dan is er nog het feit van de perforatie der apoplectische bloeding in het ventrikelsysteem, een verschijnsel dat bij het haemorrhagisch infarct ongewoon is. Deze verschillen zijn de merktekenen van een andere, geheel eigen genese van de hersenbloeding. De pathologische anatomie van de hersenbloeding doet vermoeden dat de bloeding onder merkbare arteriële druk is ontstaan; zij steunt het idee van confluentie uit kleinere extravasaten niet.

Een ander verweer betrof de argumentatie uit de gegevens van het onderzoek der bloedingsranden. Tegen de opvatting van een analogie in het ontstaan der satellietbloedingen en van de eigenlijke bloedingshaard hebben o.m. RüHL, NEUBüRGER, WOLFF (1932), DEELMAN, STAEMMLER (1936) en HILLER verzet aangetekend. Deze onderzoekers betoogden dat de weefselveranderingen in de bloedingsrand op regressieve processen berusten die secundair zijn en niet uitsluitend bij de apoplectische haemorrhagia cerebri worden gezien. RüHL zag ze bij schotverwondingen der hersenen; WOLFF beschreef ze bij traumatische hersenbloedingen. In dit randgebied zijn oorzaak en gevolg niet van elkaar te onderscheiden (STAEMMLER).

In het dierexperiment hebben RüHL, DEELMAN en, later ook HILLER, door intracerebrale injectie van bloed bij konijnen en honden reeds binnen 24 uur, later evenwel duidelijker, veranderingen in de omgeving van deze artificiële "bloedingen" gevonden,die histologisch vrijwel identiek waren aan de afwijkingen in het randgebied van de hersenbloeding. Lichtere en ernstigere afwijkingen, tot necrose toe, werden waargenomen. Om gedegenereerde vaten kwamen bloedinkjes voor. Aan de vaten werden de door WESTPHAL en BäR beschreven angionecrotische afwijkingen, al dan niet vergezeld van diapedetische extravasaties, waargenomen. RüHL kon door de injectie van kippenbloed bij honden nog wijzen op het soortverschil der erythrocyten in de artificiële "bloedingen" en in de sateliet-bloedinkjes. Deze laatste vormsels bevatten van het proefdier, de hond, afkomstige erythrocyten.

Voor de pathogenese, betoogden de genoemde auteurs, zijn de verschijnselen van de randgebieden niet van betekenis; zij zijn secundair aan de bloeding ontstaan en kunnen dan ook niet in de argumentatie van de pathogenese van de hersenbloeding worden gebezigd.

Het laatste bezwaar werd aan het klinische onderzoek ontleend: de apoplectische hersenbloeding verschilt van de verweking doordat zij op vroegere leeftijd ontstaan kan, meer met hypertensie en de daarmee samengaande afwijkingen van het hart en de nieren gepaard gaat en meer en in kortere tijd letaal is (o.m. BöHNE, HILLER, COHEN).

Toch bleken de gewraakte opvattingen hun bestrijders niet geheel ongemoeid te hebben gelaten.

BöHNE (1927) verdedigde aanvankelijk het standpunt dat de bloeding wordt voorbereid door een praehaemorrhagische haard van ischaemische weefselbeschadiging. Hij meende dat de angionecrotische veranderingen der kleine vaten in de bloedingsrand en, voorzover zij daar te vinden zijn, in het stolsel

der bloeding de uiting zijn van een ischaemische verandering der vaatwand. Deze praehaemorrhagische haard ontstaat door de mechanische obstructie van arteriosclerotische afwijkingen in de hersenarterie die het gebied verzorgt. Athero- en arteriosclerotische afwijkingen zijn bij de hersenbloeding veel voorkomende vaatafwijkingen der extra- en intracerebrale arteriën. Daarnaast kunnen vasomotore afwijkingen in de zin van vaatspasmen der extracerebrale arteriën (de intracerebrale arteriën hebben geen innervatie, meende BÖHNE) in combinatie met de organische vaatafwijkingen der intraparenchymateuze arteriën nog mede van betekenis zijn voor het ontstaan der locale ischaemie.

In zulke haarden ontstaan tweeërlei bloedingen:

- massieve bloedingen, die door de ruptuur van de wand van een grote arterie worden teweeg gebracht. Het morfologische aspect van deze haemorrhagieën en de perforatie wijzen naar mechanisch geweld. De ruptuur wordt door de geringe weefselsamenhang en de verminderde weefseldruk om de arterie in de ischaemische haard bevorderd.
- kleine bloedingen, die b.v. in de stamgangliën kunnen voorkomen. Deze extravasaten ontstaan door diapedese en dia-erese uit angionecrotisch veranderde kleine haarden: arteriolen, capillairen en venen. Confluentie van deze bloedinkjes kan voorkomen. Zij ontstaan door het verschil in de inwendige druk der vaten en de weefseldruk. Stase in de arteriële periferie werkt dit in de hand. Deze kleine bloedinkjes kunnen het ontstaan van een grote bloeding bevorderen.

Later kwam BÖHNE (1931) in zoverre van dit standpunt terug, dat hij voor het ontstaan van de grote bloeding de aanwezigheid van een voorafgaande ischaemische haard niet langer noodzakelijk achtte, al kan zulk een haard bevorderend werken. Hij legde dan ook minder nadruk op de potentiële betekenis van de kleine bloedinkjes. Ook maakte hij onderscheid tussen de angionecrotische afwijkingen en de afwijkingen die aan de arteriën van de stamgangliën bij hypertensie kunnen worden gevonden. Uit deze laatste afwijkingen kunnen de bloedingen ontstaan.

NEUBÜRGER (1932) sloot zich hierbij aan. De vaatruptuur van een arteriosclerotisch groot vat kan niet gevonden worden. Vermoedelijk is de betekenis van deze factor ondergeschikt. In de stamgangliën komen bij hypertensie afwijkingen der arteriën voor zoals ze door BÖHNE werden beschreven. Hierbij wordt i.h.b. de media aangetast. Deze processen zijn van de arteriosclerose te onderscheiden, al was het alleen daardoor dat de arteriosclerose geen obligaat verschijnsel bij de hersenbloeding is. Aan deze veranderde arteriën komen aneurysmata voor.

In de acute fase van deze vaatprocessen kan bij hypertensie uit multipele haarden van diapedese, dia-erese, ook door ruptuur de grote bloeding ontstaan. Min of meer gelijktijdig komen deze extravasaties tot stand en confluëren. Het weefselverlies bij de bloeding moet worden verklaard door een locale snelle lysis van het parenchym,die door het trauma van de bloeding ontstaat, waarbij secundaire functionele vaatstoornissen van betekenis zijn.

Een andere weg ging WOLFF. In 1932 stelde hij dat de theorie van een arteriële ruptuur nog altijd niet weerlegd was en een betere fundering had dan andere opvattingen. Het feit,dat de vaatwandruptuur vrijwel niet kan worden gevonden,kan door de omstandigheid worden verklaard dat de scheur in het zwakste deel van het vat ontstaat, dat dan ook door het geweld van de bloeding wordt vernietigd. Bovendien ontstaan in het gelacereerde hersenweefsel regressieve veranderingen die ook de vaten in het beschadigde weefsel oplossen.

Met de methode van uitschudden van het stolsel der haemorrhagie lukt het in de wand van de aldus ontstane bloedingsholte arteriën te vinden, die een duidelijke pathologisch veranderde vaatwand hebben. Deze afwijkingen verschillen van de angionecrotische afwijkingen in de bloedingsrand; zij kunnen als plasmatische afwijkingen worden beschreven.

De angionecrose is een onspecifiek verschijnsel; zij is een secundair verschijnsel in de periferie van een locale hersenbeschadiging en is slechts indicatief voor plaatselijke geweldsinwerking. Intensiteit en omvang van deze afwijkingen staan in verhouding tot de ernst van inwerking van het geweld en de duur van het hersenletsel. Dit kan, argumenteerde WOLFF, bij de traumatische hersenbloeding worden aangetoond.

Anders is het met de plasmatische vaatwandafwijkingen. Zij ontstaan bij oudere hypertensiepatiënten en worden er naast de arteriosclerotische afwijkingen gevonden. Zij worden in kleinere arteriën

en arteriolen gevonden. Bij deze afwijkingen ontstaan een imbibitie van de intima, een uiteenrafeling van de tunica elastica en een destructie van de musculàris. Hyaline en lipoid materiaal worden daarbij in de beschadigde vaatwand gedeponeerd. Uiteindelijk ontstaan atrofie en fibrose van de vaatwand, die vermoedelijk ook aan resistentie heeft ingeboet. Ectasieën, ook aneurysmata, ontstaan in deze vaten. Uit zulke vaten en uit arteriosclerotisch beschadigde arteriën komt de bloeding, vermoedelijk door ruptuur, tot stand: solitair of multipel.

Ook STAEMMLER (1936) wees op het histopathologische onderscheid tussen de angionecrotische verschijnselen van de bloedingsrand en de afwijkingen der intracerebrale arteriën, die bij hypertensie kunnen worden gevonden. Het aspect van deze laatste afwijkingen doet aan een proces denken dat vanuit de intima naar de periferie van de vaatwand voortschrijdt, in tegenstelling tot de angionecrose waarbij het proces van buiten naar binnen lijkt te gaan. Bij de arteriële processen zijn de intima en de media sterk beschadigd; in de acute fase is er, vooral in de media, een fibrinoïde necrose. Uiteindelijk lopen de afwijkingen op een fibrotisering van de vaatwand uit. Hierbij kunnen vaatafsluitingen en verwekingen ontstaan,maar ook aneurysmatische (inbegrepen pseudo-aneurysmatische) vaatwandafwijkingen.

Vermoedelijk ontstaat de grote hersenbloeding als een opeenvolgende reeks van dia-eretische of rupturele bloedinkjes uit deze vaten door de drukgolven van de circulatie bij hypertensie. Eenmaal begonnen, zet de bloeding als een lawine voort doordat telkens nieuwe bloedinkjes onder de slag van de drukgolven ontstaan waarbij bovendien door de kneuzing van het hersenweefsel secundair bloedvaten worden geopend. Wellicht werken ook vasomotore afwijkingen, waardoor spasmen ontstaan, mee, zodat secundaire bloedinkjes ook nog uit angionecrotische vaten mogelijk zijn.

Het arteriële vaatproces hangt met hypertensie samen. Het heeft een acute en een chronische fase; kent mogelijk ook "Schube".

Later kwam WOLFF (1937) tot een gedifferentieerde opvatting. Bij de hypertensie-bloeding zijn de duur van de hypertensie en de situëring van de bloeding pathogenetisch van belang; er zijn n.l. verschillende bloedingstypen. Bij oudere patiënten, die een vaak lange voorgeschiedenis van hypertensie hebben, worden regelmatig arteriosclerotische en plasmatische vaatafwijkingen gevonden; de laatste zijn identiek aan de door STAEMMLER beschreven fibrinoïde vaatwandveranderingen. De bloeding komt hier vermoedelijk door ruptuur tot stand. Bij jonge patiënten kunnen deze afwijkingen soms nauwelijks of niet worden gevonden; zij zijn er gemiddeld minder duidelijk bij aanwezig. De haemorrhagie moet hier op andere wijze zijn geschied. Het is niet onmogelijk dat functionele locale circulatie-stoornissen hierbij werkzaam zijn geweest.

Bovendien is de stamgangliën-bloeding niet typerend voor bloedingen elders. Uit het gedetailleerde onderzoek van 2 gevallen van primaire ponsbloeding kwam WOLFF tot de conclusie dat de haemorrhagieën hier door confluentie van multipele, ongeveer tegelijkertijd ontstane diapedetische bloedinkjes uit kleine arteriën, niet uit venen, waren gevormd. Een praehaemorrhagische encephalomalacie werd niet waargenomen; vermoedelijk waren de ponsbloedingen door locale functionele circulatiestoornissen van onbekende aard ontstaan.

Het is denkbaar, meende WOLFF, dat vicieuze wisselwerkingen tussen zulke circulatiestoornissen en de daardoor ontstane stofwisselingsstoornissen in het hersenparenchym tenslotte kunnen voeren tot vaatwandbeschadigingen waarbij dan diapedetisch, dia-eretisch of door ruptuur, of door een combinatie van deze processen, multipele bloedinkjes ontstaan.

Voor SPATZ (1939) kwam de apoplectische bloeding bij hypertensie door ruptuur van pathologisch veranderde intracerebrale arteriën tot stand. Bij hypertensie, i.h.b. de maligne vorm, ontstaan afwijkingen van de intracerebrale arteriën, die moeten worden onderscheiden van de arteriosclerotische afwijkingen, die voornamelijk bij de extracerebrale arteriën worden gezien. De bedoelde afwijkingen komen plaatselijk in de arteriewand voor waarbij er een tendens is tot uitbreiding over de hele omtrek van de vaatwand. Zij worden duidelijk bij de arteriën van de basale gangliën gevonden; de medewerkers ANDERSEN en EICHEN (1939) zagen ze ook elders in de hersenen. Ze werden door SCHOLZ als hyalinose beschreven en zijn identiek aan de plasmatische afwijkingen van WOLFF en de fibrinoïde degeneratie der arteriën van STAEMMLER.

Model van de apoplectische bloeding is de kogelbloeding, de "Miniaturapoplexie" van HILLER.

Deze bloeding ontstaat door ruptuur van een hyalynotisch gedegenereerde arterie. In deze arteriën kan de ruptuur onvolledig zijn. Er ontstaan dan aneurysmata dissecantes of spuria. Bij de apoplexie breekt de bloeding in de hersensubstantie door. De aneurysmata van CHARCOT en BOUCHARD ontstaan op basis van hyalinose.

Deze vaatwandafwijkingen hangen genetisch met de maligne hypertensie samen. Zij ontstaan door spasmen in de arteriën, die door de polsslag van het circulerende bloed in de vaatwand worden geprovoceerd. Op de duur ontstaan in de spastisch gecontraheerde segmenten irreversibele voedingsstoornissen die de oorzaak zijn van de degeneratieve vaatwandafwijkingen.

Pathologisch is er een onderscheid tussen de maligne en de benigne hypertensie. Bij de benigne vorm is de tensie lager; de traumatiserende werking van de polsslag op de arteriële vaatwand is minder sterk. Bij deze patiënten wordt de hyalinose veel minder duidelijk gevonden; de arteriosclerose is bij hen de belangrijkste vaatafwijking. De cerebrovasculaire accidenten treden bij de benigne hypertensie op een latere leeftijd op; het belangrijkste substraat is er de encephalomalacie. Mengvormen komen evenwel voor.

De kogelbloeding verschilt duidelijk van de diapedetische bloeding; voorwaarde voor de "Miniaturapoplexie" is de hyalinose van een arterie. De bloeding is compact. De diapedetische bloeding ontstaat uit kleinere vaten. Hyalinose is hier geen voorwaarde; de bloeding heeft meer het aspect van doordrenking van het hersenweefsel.

Een standpunt, dat veel op dat van WOLFF en van SPATZ lijkt, nam D. S. RUSSEL (1954) in. Onderscheid moet gemaakt worden tussen de benigne hypertensie enerzijds en de maligne en nephrogene hypertensie anderzijds. Bij de benigne hypertensie tonen de stamgangliën-arteriën afwijkingen in het kader der arteriosclerose. Atheromatose van de intima en fibrose van de muscularis worden vaak gezien. De bloeding geschiedt door ruptuur van de arteriewand. Bij de maligne en de nephrogene hypertensie komen in de kleine arteriën en de arteriolen typische afwijkingen voor: fibrinoïde degeneratie en necrotiserende arteriitis. Deze afwijkingen worden het meest in de arteriën van de cortex cerebri en van de pons gezien. Zij zijn identiek aan de door BYROM in het dierexperiment bij ratten beschreven vaatwandafwijkingen. Vermoedelijk worden zij, in laatste instantie, door spasme veroorzaakt. Bij deze vaatwandafwijkingen komt het tot perivasculaire exsudatie, oedematisatie en bloeding: puntvormig of groter. Bij de maligne en nephrogene hypertensie komt de ponsbloeding meer voor dan bij de benigne vorm. Dit wordt door het feit verklaard dat de typische vaatwandafwijkingen in de pons dan veelvuldig voorkomen. De ponsbloeding verschilt genetisch van de stamgangliënbloeding; zij praedomineert bij de maligne en de nephrogene hypertensie en is een bloeding, die uit kleinere extravasaties is samengesteld. RUSSELL vermeldde niet expliciet of zij zich de extravasaties diapedetisch ontstaan dacht.

Ook voor HILLER (1936) vindt de bloeding op voorbereid terrein plaats. De verschillen tussen de topografische en morfologische karakteristieken van de bloeding en het haemorrhagisch infarct wijzen op een verschil in genese. Bovendien komt de bloeding meer bij hypertensie, speciaal de essentiële hypertensie, voor.

Er is een topografische parallel tussen de hypertensie-bloedingen en de "lacunes" en "criblures" van de "état lacunaire". Deze weefseldefecten worden frequent bij de apoplectische hersenbloeding gezien. Zij zijn pathogenetisch van belang. Bij deze verschijningsvormen van de arteriosclerose der hersenvaten ontstaan vnl. in het putamen, het claustrum, de capsula interna, de thalamus, het centrum semiovale en de pons, weefseldefecten die om een doorgankelijke arterie zijn gelegen. De vaatwand is ter plaatse evenwel sterk afwijkend.

Gesteld kan worden dat deze weefseldefecten plaatsen van verminderde resistentie der vaten tegen inwendige druk zijn: de vaatwand is er sterk beschadigd en van de normale weefseldruk beroofd.

De hypertensie is de andere pathogenetische factor. Onder de slag van de polsamplituden der hypertensie ontstaat ter plaatse van de "lacunes" de vaatruptuur. Niet na te gaan is in hoeverre de verscheuring eenmalig tot stand komt of étappegewijs, door een opvolging van intramurale en adventitiële bloedingen, geschiedt. Precair is de "Krise" van hypertensie. Vermoedelijk ontstaan hierbij regulatiestoornissen van de bloeddruk, waarbij door functiestoornis van de sinus caroticus de versterkte polsslag

van de circulatie ongebroken op de vaatwand der hersenarteriën kan inwerken. Bij deze toestanden kan op basis van de regulatiestoornissen ook nog een stuwing in het veneuze deel der hersencirculatie voorkomen, die als complicatie van betekenis kan zijn.

Op deze wijze is het mogelijk dat de bloeding ter plaatse van een "lacune" door ruptuur van de arteriosclerotisch beschadigde en van de weefseldruk beroofde hersenarterie ontstaat. De arteriosclerose werkt op dubbele wijze: zij schept in de "lacune" ook nog het terrein, dat de bloeding voorbereidt.

Een verwante opvatting heeft ZüLCH (1961). Ook hij stelt de topografische en morfologische verschillen tussen de bloeding en het haemorrhagisch infarct vast. Er is een sterke correlatie tussen de bloeding en hypertensie; minder overtuigend is de samenhang met de hyalinose der hersenarteriën. Deze vaatafwijking komt bovendien het duidelijkst voor in de arteriën van de cortex cerebri; minder bij de arteriën die bij de hersenbloeding het vaakst betrokken zijn: de aa. striatolenticularis, lenticulo-optica en de takken van de a. cerberellaris superior.

Hypothetisch kan bij een stamgangliën-bloeding worden verondersteld dat het onderzoek naar de gesteldheid der vaten in de stamgangliën van de niet getroffen hemisfeer informatie zou kunnen geven over het ontstaan van de hersenbloeding. Dit te meer doordat in sommige gevallen in deze structuren een kleine bloeding voorkomt, die min of meer gelijktijdig met de haemorrhagie in de andere hemisfeer is ontstaan.

Zulk een onderzoek toont dat er frequent afwijkingen der arteriën in de stamgangliën van de niet getroffen hemisfeer voorkomen. Subendotheliaal oedeem en woekeringen van de intima en de muscularis komen vaak voor. Het is mogelijk, dat deze afwijkingen tot de verschijnselen van de hyalinose horen; typisch zijn zij niet.

Bovendien worden vaak "criblures" gezien. Zij zijn locale weefseldefecten. Op doorsnede ligt in het midden van deze afwijkingen een doorgankelijk deel van een arterie. Zeer vaak vindt men deze "criblures" ter plaatse van de knik die de a. striatolenticularis (en de andere stamgangliën-arteriën) op de weg naar het putamen maakt. Bij oudere personen is de knik in deze arteriën scherper dan bij jongere. Het is aannemelijk dat de "criblures" door de ongunstige haemodynamische verhoudingen ter plaatse ontstaan: door de herhalingen van het mechanisch effect van de polsslag in de arteriën op het hersenweefsel. Bij hypertensie zal dit effect vergroot zijn.

Er is nog een andere factor: het putamen is een grensgebied van de circulatie in de stamgangliën. Hierin kunnen bij ongunstige locale circulatie-verhoudingen weefselbeschadigingen voorkomen, die bijdragen aan het ontstaan der "criblures".

Vermoedelijk ontstaat de hersenbloeding door ruptuur van de arteriën, i.h.b. de a. striatolenticularis, ter plaatse van een "criblure". De volgende pathogenetische factoren kunnen worden onderscheiden:

- de constitutioneel geringere resistentie van de vaatwand. Deze onderstelling is af te leiden uit de verschillen in bouw tussen de intracerebrale arteriën en de arteriën elders in het lichaam.
- de haemodynamisch ongunstige bouw (de knik) van de a. striatolenticularis en van de andere arteriën der basale gangliën;
- de pathologische vaatwandveranderingen in de zin van arteriosclerose en hyalinose;
- de "criblures", zelf het gevolg van ongunstige locale haemodynamische factoren;
- de hypertensie, vooral de "Krisen" daarbij.

De hersenbloeding ontstaat per rhexin.

Een originele bijdrage leverde FISHER (1961). In 6 gevallen van hersenbloeding, waarbij autopsie binnen 6 - 12 uur na de dood mogelijk was, spoot hij een neoprene-oplossing in de aa. cerebri mediae in. Na fixatie der cerebra in een azijnzure formaline oplossing, waardoor polymerisatie van het neoprene werd verkregen, onderzocht hij in hoeverre er in de bloeding een hoeveelheid van het neoprene aanwezig was. Verondersteld werd dat een eventuele arteriële ruptuur door zulk een uitloper en door de verbinding daarvan met het in de vaten aanwezige neoprene zou worden aangewezen. In 2 van 6 gevallen was dit het geval. Op deze wijze, meende FISHER, zou het probleem van de arteriële ruptuur opnieuw kunnen worden benaderd.

Anderzijds zijn de aneurysmata nooit geheel uit het oog verloren geweest. GREEN beschreef ze in 1930 weer als oorzaak van sommige bloedingen, zij het ook dat het in zijn materiaal ging om aneurysmata dissecantes of spuria. ROSS RUSSELL (1963) toonde met een radiografische methode opnieuw echte aneurysmata in de cerebra van personen, die op oudere leeftijd waren overleden, aan. Hij vond ze niet onder het 50e jaar. Zij kwamen in de wand van takken van intracerebrale arteriën (vooral de aa. perforantes) voor, die een diameter van 100 - 500 μ hadden. De vormsels ontstonden in het kader van ernstige degeneratieve vaatwandafwijkingen, die in de gehele arterie: het vat zowel als zijn vertakkingen, voorkwamen. Hypertensie bevorderde vermoedelijk het ontstaan der afwijkingen. In de omgeving der aneurysmata konden resten van kleine bloedinkjes worden gevonden.

DINSDALE (1964) beschreef de aneurysmata in het gebied van de pons; in één geval vond hij de bewijzen van rupturering. CRAWFORD en CROMPTON (1965) zagen ze eveneens; ook zij vonden er oude, kleine bloedinkjes bij. Aneurysmata vonden ze ook subcorticaal in de grote hersenen en in de meningen.

Uit dit onvolledige en betrekkelijk arbitrair samengestelde overzicht der hypothesen waarvan in schema IVa een samenvatting wordt gegeven, blijkt dat er verschillend over het ontstaan der bloeding bij hypertensie is gedacht. Verscheidenheid van opvatting is wellicht onvermijdelijk. Doordat er vrijwel geen pathologisch-anatomisch substraat van de oorsprong der bloeding voor onderzoek beschikbaar is, zal voor de opbouw van een opvatting vrijwel volledig op secundaire afwijkingen moeten worden gesteund (dit betekent een argumentatie van uit de gevolgen van de bloeding), of zal van een hypothetisch uitgangspunt in vergelijkbare structuren in de niet door de bloeding getroffen delen der hersenen moeten worden uitgegaan. Het probleem wordt vermoedelijk nog gecompliceerd doordat bij de hypertensie meer dan één bloedingstype (WOLFF; D. RUSSELL) mogelijk is.

Schema IVa. Opvattingen over de oorsprong der hypertensie-bloeding

I De haemorrhagie ontstaat door ruptuur in de wand van één of meer hersenarteriën:
- praedispositie door aneurysmata: CHARCOT en BOUCHARD; BEITZKE; GREEN; ROSS RUSSELL; DINSDALE; CRAWFORD en CROMPTON.
- anaurysmata niet noodzakelijk; praedispositie door verzwakking van de vaatwand door
  - degeneratieve vaatprocessen: PICK; RüHL; BöHNE (1931); NEUBüRGER; BOUMAN; ASCHOFF; DEELMAN; WOLFF (1932); STAEMMLER; SPATZ; D. RUSSELL; FISHER.
  - degeneratieve vaatprocessen en locaal praehaemorrhagisch weefselversterf, t.w. verweking (onvolledige vaatafsluiting; vasomotore processen): ROCHOUX; BöHNE (1927); WESTERMAN; DEELMAN.
  - idem in de zin van lacunes en "criblures": BöHNE, HILLER, ZüLCH.

II De haemorrhagie ontstaat vnl. door diapedese in de periferie der arteriën (i.h.b. capillairen en venulae).
- praedispositie door locaal praehaemorrhagisch weefselversterf, i.h.b. verweking (al dan niet door vasomotore afwijkingen ontstaan): ROSENBLATH (toxisch weefselversterf) *); WESTPHAL en BäR; GLOBUS en STRAUSS; de VRIES; LHERMITTE; WOLFF (1936); HICKS en WARREN.
- praedispositie door locaal weefselversterf niet noodzakelijk; afwijkingen van de vaatwand bij vasomotore stoornissen toereikende oorzaak: SCHWARTZ; ALAJOUANINE c.s.; ARING; SCHEINKER.

*) Nephrogene noxe

De gegevens van het eigen onderzoek - beperkt door de werkwijze - maken het niet mogelijk stelling terzake van de genese der hypertensie-bloedingen te nemen. In het eigen materiaal werden de boven weergegeven morfologische verschillen tussen de bloeding en de verweking, inbegrepen het haemorrhagisch infarct, eveneens gevonden. Het leek in dit materiaal ook zeer aannemelijk dat de bloeding een enkelvoudig proces was dat met destructie en verdringing van hersenweefsel gepaard was gegaan, in tegenstelling tot de haemorrhagische infarcten waar de veelvuldigheid van oorsprong der extravasaten, de confluentie en de infiltratie in verweekt hersenparenchym veel duidelijker op de voorgrond kwamen. Deze haemorrhagiseringen waren bovendien ruimtelijk steeds onderdeel van een groter gebied van encephalomalacie; een aspect, dat de bloeding vrijwel nimmer had. De verschillen in het morfologisch beeld tussen de bloeding en het haemorrhagisch infarct werden bovendien ook niet door overgangsvormen overbrugd, behalve in het geval van thrombose van de sinus sagittalis superior,dat niet in dit onderzoek werd opgenomen. Hier leek het er inderdaad op dat de grote bloeding in één der beide haarden in een gebied van haemorrhagisch infarct was ontstaan, zodat deze haard een overgangsvorm tussen bloeding en verweking leek.

Deze duidelijk waarneembare verschillen ondersteunen de opvatting van een verschil in ontstaanswijze tussen de bloeding en het haemorrhagisch infarct, waarbij ook uit dit materiaal nog de indruk komt dat de bloeding met een bepaalde mate van geweld gepaard gaat.

Het vermoeden dat de bloeding door de ruptuur van een arterie ontstaat, lijkt daarom aanvaardbaar. Het is daarbij mogelijk dat een voorafgaande kleine verweking, die dan in de destructie van de bloeding verloren is gegaan, het ontstaan van de bloeding, althans in sommige gevallen, bevordert: in de cerebra werden verwekingshaarden meermalen gevonden en er was in het eigen materiaal een voorbeeld van een bloeding die zeer waarschijnlijk in een haard van oudere verweking was ontstaan. Het is wellicht niet zonder betekenis dat FISHER (1965) bij een onderzoek van 1042 cerebra van personen, die op volwassen leeftijd waren overleden, de lacunes en daarmee overeenkomende meer recente, kleine verwekingshaarden in het bijzonder in het gebied der stamgangliën, de thalamus en de omgeving van deze kernen, evenzo in de pons, vond. Ook dat hij een relatie tussen de frequentie van deze afwijkingen en hypertensie en atherosclerose vond.

Zeer aannemelijk lijken de opvattingen van HILLER en van ZÜLCH. De geldigheid van deze onderstellingen moet echter door een systematisch onderzoek van de frequentie van het voorkomen van vaatwandafwijkingen en van abortieve bloedingen in de lacunes en "criblures" nader worden geverifieerd. Dit onderzoek zal ook in het cerebellum moeten worden verricht.

Eerder werd gezegd dat de haemorrhagia cerebri geen pathogenetische eenheid vormt. Grote en middelgrote bloedingen ontstaan ook zonder samenhang met langdurige hypertensie. Vaak is er in zulke gevallen verband met een omschreven ziekte. Om deze reden heeft EMBLEM (1961) een indeling der hersenbloedingen naar de samenhang met ziektetoestanden doorgevoerd. Aan dit ordeningsprincipe aansluitend, lijkt de volgende indeling mogelijk:

Schema IVb: Indeling der haemorrhagia cerebri.

I Hersenbloeding bij langdurige hypertensie.

II Hersenbloeding bij congenitale anomalieën der hersenvaten.
Deze afwijkingen kunnen in 2 groepen worden ingedeeld, t. w.:
- macroscopisch zichtbare, grove misvormingen. Hiertoe behoren het arterioveneuze aneurysma (waartoe HILLER rekent: het angioma cavernosum, -racemosum, -cirsuideum, en -serpentinosum), de teleangiectasie, het veneuze angioom, het congenitale aneurysma der hersenarteriën, dat intracerebraal ligt of van de subarachnoideale ruimte is afgekapseld.
- voornamelijk of uitsluitend microscopisch zichtbare, kleine misvormingen. Deze anomalieën zijn in de periferie der hersenarteriën beschreven en kunnen eventueel ook in de wand van venen voorkomen.

Het is niet steeds uit te maken of de eerder beschreven micro-aneurysmata congenitaal van oorsprong zijn of door degeneratieve vaatwandafwijkingen zijn ontstaan. Combinaties zijn wellicht mogelijk. Zo meende MATSUOKA (1951) op grond van de localisatie der door hem gevonden aneurysmata om en nabij de takken der intracerebrale arteriën, dat deze vooral bij hypertensie beschreven vormsels wellicht ontstaan op basis van een congenitaal defect der vaatwand, al wordt de vorming dan door locale regressieve vaatwandafwijkingen bevorderd.

Hersenbloedingen zijn met zulke anomalieën in verband gebracht door o.m. ELKINGTON (1935), TURNER (1937), LEVINE (1938), HERMANN en MC GREGOR (1940), BUCKLEY en MC KINNEY (1941), RICHARDSON en HYLANDT (1941), HAMBY (1945), HAWKINS en REWELL (1946), GUILLAUME c.s. (1947), RIISHEDE (1950), MARGOLIS c.s. (1951), NAYRAC c.s. (1953), CRAWFORD en RUSSELL (1956), FALCONER (1956), LENSHOEK (1957), GERLACH en JENSEN (1961), LAINE c.s. (1962), COURVILLE (1963), WEBER (1963), LUYENDIJK en SCHOEN (1964), CRAWFORD en CROMPTON (1965).

III Hersenbloeding bij een primair of metastatisch hersengezwel.

In een materiaal van 832 gevallen van gliomen vond OLDBERG (1933) in 3,7% een bloeding. In 0,84% van het materiaal had de haemorrhagie klinische verschijnselen gegeven. Hersenbloeding bij hersengezwellen, ook meningiomen, werden beschreven o.m. door GROSS en BENDER (1948), MADOW en ALPERS (1952), NAYRAC c.s. (1953), FALCONER (1956), WEBER (1963), COOK c.s. (1965), GORAN c.s. (1965).

IV Hersenbloeding bij verweking, inclusief het haemorrhagisch infarct.

De grote bloeding, die in de haemorrhagische infarcten bij thrombose der hersenvenen of van de sinus durae matris voorkomen, kunnen hiertoe worden gerekend.

V Hersenbloeding bij verschillende algemene ziektetoestanden.

In deze groep kunnen worden ondergebracht:

- de hersenbloeding bij leucaemieën, aplastische anaemieën en thrombopenieën. Naast multipele bloedingen kunnen hier min of meer solitaire, grote bloedingen bij voorkomen (o.m. DIAMOND, 1934; HILLER, MEESSEN en STOCHDORPH, BODECHTEL (1958), SILVERSTEIN (1961), SIMON (1961), BERNSMEIER (1963), NEHLIL en AURIOL (1963), PHAIR c.s. (1964).
- de hersenbloeding bij stoornissen van het stollingsproces. De haemorrhagie bij antistollingstherapie hoort hierbij (o.m. VASTOLA en FRUGH, 1959; SCHäFER, 1959; HILL c.s., 1960; FISHER, 1961; BAKER c.s., 1962; KRAMER, 1962; DOOLEY en PERLMUTTER, 1964).
- de hersenbloeding bij intoxicatie en infectieziekten. Min of meer solitaire, grote bloedingen werden bij uraemie, zwangerschapstoxicose, sepsis lenta, lues en tuberculose beschreven (o.m. MC GRAIG en ADSON, 1936; HILLER, ABOTT, 1941; YEWESBURY, 1947; MEESSEN en STOCHDORPH; BERNSMEIER, 1963).

VI Hersenbloeding na een stomp trauma.

In dit verband werden te onzent door SILLEVIS SMIT (1940) en door LUYENDIJK en SCHOEN haemorrhagieën beschreven.

VII Cryptogenetische hersenbloeding.

In deze groep horen de bloedingen waarvoor, ook na omstandig histopathologisch onderzoek, geen oorzaak kan worden gevonden.

Deze indeling heeft niet meer dan een betrekkelijke betekenis. Het feit, dat de oorsprong der bloeding vrijwel niet kan worden aangetoond, is er de oorzaak van dat de indeling van vele gevallen arbitrair blijft. Zo blijft het b.v. mogelijk dat een haemorrhagie bij hypertensie wellicht door een ruptuur van een congenitale vaatwandmisvorming of een aneurysma in de zin van MATSUOKA tot stand komt. Dit zou dan i.h.b. kunnen gelden voor de bloedingen in de witte stof der grote hersenen (RUSSELL, FALCONER, HENSEN, 1957; BEDFORD).

Mede op basis van het sectieverslag (Pathologisch Laboratorium) kunnen de bloedingen in het eigen materiaal als volgt worden ingedeeld (vide tabel IVa):

Tabel IVa. Aetiologische samenhang en localisatie van 51 grote, recente bloedingen:

	grote hersenen		elders
	thalamus, stamgangliën (event.: + witte stof)	(vrijwel uitsluitend) witte stof	
- bloeding bij langdurige hypertensie	21		4
- bloeding bij aneurysma v.d. a. cerebri media		1	
- bloeding bij tumor cerebri		2	
- bloeding bij encephalomalacie		1	
- bloeding bij antistollingstherapie	8		
- bloeding bij leucaemieën	1	2	
- bloeding bij periarteriitis nodosa	1		
- bloeding bij aplastische pancytopenie	1		
- bloeding op onbekende basis	6	2	1

Opmerkelijk is, dat geen der (vrijwel) uitsluitend in de witte stof van de grote hersenen liggende bloedingen met langdurige hypertensie samen hing. Vermoedelijk heeft deze bevinding geen absolute waarde en is zij slechts de afspiegeling van het feit dat de hypertensie-bloeding in de grote hersenen overwegend in de basale gangliën en de thalamus ontstaat.

De bepaling: bloeding op onbekende basis, heeft niet meer dan een betrekkelijke waarde. Klinisch waren dit geen bloedingen die met hypertensie of een bepaalde ziekte samen hingen en macroscopisch werden in de bloedingsrand geen afwijkingen waargenomen. Een uitvoerig histopathologisch onderzoek is in geen der gevallen nog verricht.

In het kader van de hersenbloeding wordt, niet in de laatste plaats om reden van practisch (therapeutisch) belang, het intracerebrale haematoom onderscheiden. Aan de kennis van deze bloedingsvorm en aan de formulering van haar kenmerken hebben o.m. BAGLEY, 1932; MC GRAIG en ADSON, 1936; BUCKLEY c.s., 1941; DAVID en HéCAEN, 1944, 1945; GUILLAUME c.s., 1947; YEWESBURY, 1947; MARGOLIS c.s., 1951; NAYRAC c.s., 1953; FASANO en BROGGI, 1956; LAZORTHES, 1956; PAILLAS en SERRATRICE, 1956, 1957; VAN DEN BERGH, 1960; MC KISSOCK c.s., 1961; LAINE c.s., 1962 en WEBER, 1963, bijgedragen. Te onzent werd het haematoom beschreven door SILLEVIS SMIT, 1940; LENSHOEK, 1957; VERJAAL, 1958 en door LUYENDIJK en SCHOEN, 1962, 1964.

Klinisch wordt het gekenmerkt door een overwegend subacuut of chronisch beloop. Na een min of meer acuut, veelal subacuut (zeldzamer chronisch), begin komt een periode van consolidatie tot stand: une période d'accalmie (transitoire), waarop in vele gevallen een progressieve verslechtering volgt, vooral in de zin van ontwikkeling van verschijnselen van verhoogde intracraniële druk.

Dit klinisch beeld ontstaat veelal op vroegere leeftijd dan bij de hypertensie-bloeding gebruikelijk is; het meest frequent komen de haematomen tussen het 40e en het 60e levensjaar voor. Verschijnselen van langdurige hypertensie ontbraken bij vele patiënten.

Pathologisch-anatomisch worden de haematomen gekenmerkt door een veelal oppervlakkige ligging der bloedingshaarden in de hemisferen der grote hersenen. Zij zijn vaak vrijwel volledig tot de witte stof beperkt, zodat de stamgangliën niet of nauwelijks in de haard zijn betrokken. Het gebied om de fossa Sylvii blijkt de voorkeursplaats te zijn (LUYENDIJK en SCHOEN). In de haarden is het gedeeltelijk gestolde, gedeeltelijk in afbraak weer vervloeide bloed in een bloedingsholte verzameld; het vormt: "une

masse collectée". De haard is vaak door een macroscopisch al opvallend kapsel meer of minder scherp van de omgeving afgegrensd.

Tegen een bestaande tendens deze haematomen fundamenteel van de haemorrhagia cerebri af te zonderen is o.m. door FAZIO, FASANO en BROGGI, LAZORTHES, PAILLAS en SERRATRICE, en WEBER stelling genomen.

De pathologisch-anatomische bevindingen geven daar ook weinig aanleiding toe. Histopathologisch komt het haematoom vrij goed overeen met de latere stadia van de hersenbloeding: in beide gevallen is er een "masse collectée" en is er een glieus-mesenchymaal kapsel dat een min of meer omschreven afgrenzing van de haard geeft. Topografisch zijn de haematomen meermalen ook niet scherp van de stamgangliën af te scheiden en in vele gevallen zijn zij, naar alle waarschijnlijkheid, lateraal in de basale ganglia ontstaan, al kregen zij de grootste uitbreiding in de witte stof van de aangrenzende hemisfeer (FASANO en BROGGI, FAZIO, 1952; LAZORTHES, PAILLAS en SERRATRICE). De voorkeursligging om de fossa Sylvii hangt wellicht ook met deze oorsprong samen.

De overeenkomst met de haemorrhagia cerebri wordt versterkt door het feit dat ook in een deel der gevallen van haematoom langdurige hypertensie de belangrijkste pathogenetische factor lijkt (o. m. LAZORTHES, PAILLAS en SERRATRICE, FASANO en BROGGI, WEBER, LUYENDIJK en SCHOEN), al wordt het haematoom meestal door één der andere, bovengenoemde oorzaken van hersenbloeding veroorzaakt.

Het intracerebrale haematoom lijkt dan ook een veelal niet met langdurige hypertensie samenhangende min of meer grote hersenbloeding te zijn, die mede door een met betrekking tot de overleving gunstige localisatie van de bloedingshaard wordt gekenmerkt. Een vroegtijdige dood door perforatie en/of inklemming is de patiënten met een haematoom bespaard gebleven. Vooral door de localisatie der haarden en de aard van langer durende, "oudere" bloedingen ontstaat de reële mogelijkheid van neurochirurgische hulp aan patiënten.

HOOFDSTUK V
HET KLINISCHE BEELD DER CEREBROVASCULAIRE ACCIDENTEN.

Indeling:

Inleiding 89

Geslacht en leeftijd der patiënten 89

Tijdstip van ontstaan v.h. C.V.A.; activiteit der patiënten 90

Familiair voorkomen v.h. C.V.A. 91

Vroegere C.V.A.'s 91

Gezondheidstoestand der patiënten bij het ontstaan der C.V.A.'s 93

Wijze van inzet der C.V.A.'s 93

Initiële verschijnselen der C.V.A.'s 94

De neurologische status der patiënten bij het eerste onderzoek 95

- algemene status; het bewustzijn 95
- temperatuur, pols, ademhaling 95
- leucocyten; glycosurie 96
- langdurige hypertensie 97
- neurologische symptomen 97
- de liquor cerebrospinalis 99

Rö. onderzoek 100

Differentiële diagnose haemorrhagie/encephalomalacie 100

Duur v.h. klinische beeld; doodsoorzaken 104

Bij de beschrijving van de klinische gegevens van de 35 verwekingsgevallen, die vermoedelijk door een locale arteriële circulatiestoornis ontstonden, en van de 51 gevallen met een grote hersenbloeding is van de weergave van het algemene klinische beeld der vaataccidenten afgezien.

Veel meer is er naar gestreefd om door een vergelijkende groepering van belangrijke klinische gegevens inzicht te verkrijgen in de mogelijkheden en de grenzen van een klinische differentiatie der verwekingen van de bloedingen. De betrekkelijk geringe omvang van het materiaal laat niet meer dan een betrekkelijk inzicht toe. De grenzen van deze kennis worden een keer temeer vernauwd door het feit dat dit materiaal heterogeen van samenstelling is. Zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen kwamen, naast toestanden die meer "spontaan" ontstonden, gevallen voor die als complicatie van ziekten en van medische handelingen waren ontstaan. Een zuivering van het materiaal stuit op het bezwaar dat te kleine getallen overblijven.

Van de andere kant geeft dit "onzuivere" materiaal de werkelijkheid, zoals die zich aan het ziekbed voordoet, weer. De arts zal zowel bij de complicaties als bij de "spontane" gevallen in de eerste plaats door middel van de waarneming en de evaluatie der verschillende facetten van het klinische beeld van het vaataccident de differentiatie moeten verrichten. Het is daarom dat ook een bewerking van dit heterogene materiaal der eigen gevallen zin lijkt te hebben.

Het kleine totaal van verwekingen verhindert een onderzoek naar het bestaan van eventuele verschillen in het klinische aspect der bleke en haemorrhagische infarcten. Gezien de practische consequenties van zulk een eventueel mogelijk gebleken onderscheiding, is dit een manco. Hetzelfde geldt voor het onderzoek naar het bestaan van betrouwbare klinische mogelijkheden van onderscheiding van de embolische- en niet-embolische vormen der encephalomalacie. Ook met betrekking tot de mogelijkheden van diagnose der verwekingen bij extracraniële vaatafsluitingen en stenosen, is aan de hand van het onderzochte materiaal nog geen uitspraak mogelijk. De getallen, die betrekking hebben op gevallen waarbij in dit opzicht een systematisch klinisch, ophtalmodynamometrisch, electro-encephalografisch en angiografisch onderzoek werden verricht, zijn in dit materiaal te klein om voor bewerking in aanmerking te komen. In totaal waren er 5 gevallen, die door systematisch onderzoek werden herkend.

Het volgende onderzoek is daarom niet meer dan elementair: een onderzoek naar de mogelijkheid en grenzen van een klinische differentiatie der bloedingen van de verwekingen. In verband met het practische belang van een herkenning der haemorrhagieën zijn bij de bewerking van het materiaal de gegevens der bloedingen voorop gesteld.

I GESLACHT en LEEFTIJD der patiënten:

Een grote hersenbloeding kwam bij 29 mannen en 22 vrouwen voor; aan een verweking stierven 15 mannen en 20 vrouwen. Zowel van de bleke als van de haemorrhagische infarcten werden iets meer vrouwen dan mannen het slachtoffer, resp. 15 en 5 vrouwen en 12 en 3 mannen.

Het patiënten-materiaal der hersenbloedingen werd dus voor $\pm$ 56% door mannen en voor $\pm$ 44% door vrouwen gevormd; de verweking trof meer vrouwen, $\pm$ 55%, dan mannen, $\pm$ 45%.

In de literatuur wordt de verdeling over de geslachten wisselend opgegeven: bloedingen en verwekingen meer bij mannen dan vrouwen (ARING en MERRITT, 1935; BEDFORD, 1958); vrijwel gelijk over mannen en vrouwen verdeeld (POPPER, 1949; MC KISSOCK c.s., 1959; SCHEID, 1961, 1966); meer bij vrouwen dan bij mannen (HUGUES en LECOMTE, 1957; JOHANSSON en MELIN, 1960); bij de bloeding ongeveer even vaak mannen als vrouwen betrokken, verwekingen meer bij vrouwen dan bij mannen(ZIMMERMANN, 1949).

De leeftijdsverhoudingen worden in de volgende tabel weergegeven:

Tabel Va. De leeftijd der patiënten in 86 gevallen van cerebrovasculair accident:

	Haemorrhagia cerebri	Encephalomalacie
20 - 29 jaar	1	
30 - 39 jaar	2	1
40 - 49 jaar	1	2
50 - 59 jaar	12	5
60 - 69 jaar	13	13
70 - 79 jaar	15	8
80 - 89 jaar	7	6

De bloedingen kwamen vanaf het 26e jaar voor; de oudste patiënt was 89 jaar. Zeven en veertig gevallen, d.i. ± 92%, ontstonden evenwel na het 50e jaar. Vóór deze leeftijd werden de haemorrhagieën overwegend als complicatie van een (extracerebrale) ziekte gezien: 3 van de 4 gevallen. De jongste patiënt overleed aan een hersenbloeding bij aplastische pancytopenie (afd. Inwendige Geneeskunde). Al de bloedingen tijdens antistollingstherapie waren na het 50e jaar ontstaan.

Ook de verwekingen waren overwegend na het 50e jaar ontstaan: 32, d.i. ± 91% der gevallen. De jongste patiënt was 33 jaar; de verweking ontstond door schimmelembolie bij een maligne reticulose (afd. Inwendige Geneeskunde en Pathologisch Laboratorium). De oudste patiënt was 85 jaar. Ook bij de verwekingen kwam vóór het 50e jaar de encephalomalacie betrekkelijk vaak als complicatie van een ziekte tot stand: 2 van de 4 gevallen. De 8 gevallen met haemorrhagisch infarct kwamen alle na het 50e jaar voor; de oudste patiënt was hier 84 jaar.

Vóór het 50e jaar waren ± 8% der bloedingen en ± 9% der verwekingen, tussen het 50e en 70e jaar ± 49% der bloedingen en ± 51% der verwekingen en na het 70e jaar ± 43% der bloedingen en ± 40% der verwekingen ontstaan. In dit materiaal blijken de beide substraten in ongeveer dezelfde frequentie in de belangrijke leeftijdsfasen voor te komen. De literatuur terzake is niet eenstemmig: geen duidelijke leeftijdsverschillen, eventueel indien embolia cerebri bij vitium cordis niet wordt meegerekend (NEWBILL, 1940; RIISHEDE, 1957; REISNER, 1958; HUGUES en LECOMTE, SCHEID); bloeding op meer jongere leeftijd voorkomend dan de verweking (ARING en MERRITT; HILLER, 1936; DALSGAARD-NIELSEN, 1956).

II TIJDSTIP VAN ONTSTAAN van het C.V.A.; ACTIVITEIT der patiënten.

De eerste verschijnselen ontstonden in 12 gevallen van bloeding in de ochtend na het ontwaken of in de voormiddag *); bij 15 andere in de namiddag; bij nog 12 in de avond. In 3 gevallen moeten de verschijnselen in de nacht of de vroege ochtend tijdens de slaap zijn ontstaan. In 9 gevallen was het tijdstip van ontstaan niet bekend.

Bij de verwekingen zette het vaataccident bij 12 gevallen in de ochtend en voormiddag in; bij 4 in de namiddag, bij 5 in de avond. Bij 8 patiënten moeten de verschijnselen in de nacht of de vroege ochtend tijdens de slaap zijn ontstaan. Niet bekend was het tijdstip van ontstaan in 6 gevallen. Bij de haemorrhagische infarcten (inclusief het geval van bleek en haemorrhagisch infarct) traden de verschijnselen eveneens overwegend in de ochtend en de voormiddag op: 4 gevallen; verder in de avond: 2 gevallen, en in de nacht: 1 geval. Onbekend was het tijdstip van ontstaan in 1 geval.

Bij de in dit opzicht bekende gevallen ontstond dus ± 29% der hersenbloedingen in de ochtend of de voormiddag; ± 36% in de namiddag; ± 29% in de avond en ± 6% in de nacht of de vroege ochtend tijdens de slaap. Bij de bekende gevallen van verweking lagen de verhoudingen iets anders: ± 41% in de ochtend en voormiddag; ± 14% in de namiddag; ± 19% in de avond en ± 26% in de nacht of vroege ochtend in de slaap. In de ochtend, voor- en namiddag waren de klinische verschijnselen van

*) Door deze termen zijn de volgende fasen van de 24-uursverdeling beschreven; nacht en vroege ochtend: 0 - 6 uur, ochtend en voormiddag: 6 - 12 uur, namiddag: 12 - 18 uur, avond: 18 - 24 uur.

± 65% der in dit opzicht bekende bloedingen en van ± 55% der bekende verwekingen ontstaan. Ook bij de bloedingen ontstonden de verschijnselen evenwel in de nacht of vroege ochtend: ± 6% der in dit opzicht bekende haemorrhagieën.

De verdeling van het ontstaan der accidenten over de 24 uur van de dag in dit materiaal is zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen van dien aard, dat hier geen bruikbaar criterium voor de differentiatie door wordt gesuggereerd. De literatuur is terzake verdeeld. Naast de ontkenning van significante verschillen in de 24-uursverdeling (ARING en MERRITT, SCHEID) bestaan aangiften volgens welke de haemorrhagieën overwegend overdag en/of de verwekingen in een grote meerderheid der gevallen 's nachts in de slaap voorkomen (BIEMOND, 1946; POPPER; REISNER; FISHER, 1961; BERNSMEIER, 1963). FISHER vond in zijn materiaal slechts 1 bloeding die in de nacht was ontstaan; BERNSMEIER stelde dat 4/5 van zijn bloedingsgevallen overdag en meer dan 60% der verwekingen in de nacht voorkwamen. Ook KELLY (1958) wees er echter op dat bloedingen zeer wel in de nacht kunnen ontstaan.

In 11 gevallen ontstond de bloeding tijdens bedlegerigheid, bedrust, inclusief slaap, of rust op een stoel der patiënten; in 16 gevallen tijdens het verrichten van huishoudelijk werk; in 8 gevallen op straat; in 3 gevallen bij de uitoefening van ambacht of beroep; in 2 gevallen op het toilet; in telkens 1 geval na ruzie, en in de ochtend na het verlaten van het bed. In 9 gevallen was de activiteit van de patiënt niet voldoende bekend.

Een andere spreiding toonden de verwekingsgevallen: tijdens bedlegerigheid, bedrust, inclusief slaap, of rust op een stoel 14 gevallen; tijdens huishoudelijk of beroepsmatig werk 6 gevallen; in de ochtend na opstaan 4 gevallen; op straat 2 gevallen; tijdens het ondergaan van medische verrichtingen (1 operatie) 2 gevallen; op het toilet 1 geval. In 6 gevallen was de activiteit van de patiënt niet bekend.

In tenminste 14 gevallen van verweking, d.i. ± 48% der in dit opzicht bekende gevallen, bleken de accidenten dus tijdens bedlegerigheid of bij rust van de patiënt te zijn ingezet. Bij de haemorrhagieën was dit in tenminste 11 gevallen, d.i. ± 26% der bekende gevallen het geval.

Het lijkt dan ook niet dat de inzet van het accident tijdens rust, of anderzijds, tijdens activiteit van de patiënt een bruikbaar criterium vormt voor het onderscheid in het individuele geval tussen bloeding en verweking. Deze ervaring is i.h.a. in overeenstemming met de literatuur. Ook de relatie tussen overmatige geestelijke en lichamelijke inspanning, event. sterke emotie, van de patiënt en het ontstaan der bloedingen wordt niet overtuigend geacht (BIEMOND, POPPER, K. WILSON, REISNER, SCHEID). In het eigen materiaal was er niet meer dan 1 geval van bloeding na een ruzie.

III FAMILIAIR VOORKOMEN der cerebrale vaataccidenten.

Hierover was informatie in 35 gevallen van bloeding en 20 van verweking in beperkte mate beschikbaar. Bruikbaar bleek eigenlijk enkel de informatie over het voorkomen van letale cerebrale vaataccidenten in de generatie van de patiënt en bij diens ouders.

In 8 van de 35 bloedingsgevallen was een letaal vaataccident reeds bij één der ouders of bij een broer of zuster voorgekomen toen de patiënt zelf slachtoffer werd. Twee van de 8 patiënten waren zusters. Bij het ontstaan van de hersenbloeding bij de laatste patiënt uit deze familie waren de vader en een zuster reeds aan een vaataccident overleden (zuster: haemorrhagia cerebri).

Van de 20 verwekingsgevallen bleek in de familie van 1 patiënt reeds eerder, bij de vader n.l., een C.V.A. te zijn voorgekomen.

Daarmee bleek in ± 23% der in dit opzicht bekende bloedingsgevallen en in ± 5% der bekende verwekingsgevallen reeds eerder in het gezin, waar de patiënt uit voortkwam, een letaal cerebraal vaataccident te zijn voorgekomen. Afgezien van de 2 zusters uit deze reeks, hadden al deze patiënten zelf een hypertensie, die vermoedelijk essentieel was.

IV VROEGERE CEREBRALE VAATACCIDENTEN.

Voor de beoordeling van dit anamnestische gegeven bleken de ziektegeschiedenissen van 47 bloedings- en 32 verwekingsgevallen bruikbaar.

In 9 gevallen bleek eerder reeds een C. V. A. aan de bloeding te zijn vooraf gegaan. In 7 genas de patiënt in de loop van enkele uren tot weken; bij de 2 overige waren matige restverschijnselen overgebleven. Voorzover een reconstructie mogelijk is, lijkt in 7 gevallen het vroegere vaataccident in hetzelfde deel der hersenen, als waarin de uiteindelijke bloeding werd gevonden, te zijn ontstaan; in de 2 andere moet de localisatie een andere zijn geweest.

Acht van deze vroegere accidenten waren niet langer dan hoogstens 1 jaar voor het tijdstip van de bloeding ontstaan; 5 daarvan hoogstens 6 maanden tevoren, waaronder 2 die hoogstens 3 weken voor de finale bloeding waren opgetreden. Van deze beide accidenten leken de patiënten te zijn genezen toen de grote hersenbloeding ontstond. In het 9e geval kwam het vroegere accident 4 jaar tevoren tot stand.

Vroegere accidenten kwamen in 11 der in dit opzicht bekende gevallen van verweking voor. In 2 daarvan waren restverschijnselen aanwezig toen de uiteindelijke verweking ontstond; in de 9 andere waren de patiënten op dat ogenblik genezen. Bij 2 van deze 9 patiënten waren op deze wijze 2 C. V. A.'s aan de uiteindelijke verweking voorafgegaan; in een derde van deze negen waren er multipele, zeer vluchtige accidenten: "heel veel" volgens de aangifte van de referent.

In 8 gevallen moet het substraat van het vroegere accident ongeveer in het deel der hersenen, waarin later de verweking ontstond, gelocaliseerd zijn geweest. Dit geldt o. m. voor één der gevallen met 2 vroegere accidenten en voor het geval met de multipele, passagère voorlopers. In de 3 andere gevallen moet de localisatie een andere zijn geweest.

In de 5 gevallen met afsluiting of stenose in het extracraniële deel der a. carotis interna kwamen er bij 2 vroegere accidenten voor: één had de multipele voorlopers, een andere een enkel vroeger accident.

In 7 gevallen waren de accidenten langer dan 1 jaar voor de verweking ontstaan: in één daarvan ongeveer 8 jaar tevoren. De beide gevallen met elk 2 vroegere accidenten horen tot deze groep. In de 4 overige traden de vroegere accidenten later op; in 3 daarvan hoogstens 3 weken voor de verweking. In één daarvan kwam de encephalomalacie als een acute exacerbatie van het nog niet geheel genezen vorige accident. De multipele, passagère accidenten waren $\pm$ 10 weken voor de inzet der verweking begonnen.

Op deze wijze bleken in 9, d. i. $\pm$ 21%, der in dit opzicht bekende bloedingsgevallen en in 11, d. i. $\pm$ 34%, der bekende situaties van verweking vroegere C. V. A.'s te zijn voorgekomen. De orde van grootte van deze percentages maakt het weinig waarschijnlijk dat het voorkomen van vroegere C. V. A.'s in het individuele geval kan worden gebruikt als criterium bij de differentiatie der bloeding van een verweking.

In de literatuur is het voorkomen van vroegere C. V. A.'s zowel bij de bloeding als bij de verweking beschreven (ARING en MERRITT; HILLER; REISNER; DELACHAUX, 1959; JOHANSSON en MELIN; EMBLEM, 1961; SCHEID).

Volgens ARING en MERRITT, EMBLEM, REISNER en SCHEID komen zij bij de verweking duidelijk meer dan bij de bloeding voor. Ook bij de bloeding kunnen evenwel meer dan één accident aan de uiteindelijke haemorrhagie vooraf gaan (HILLER, DELACHAUX).

Er bleek in het eigen materiaal geen goede correlatie te zijn tussen de anamnestische aangifte van vroegere accidenten en de bij de autopsie gevonden resten van oude verwekingen of bloedingen. In geen van de 9 bovenstaande gevallen van hersenbloeding werden de resten der vroegere accidenten gevonden; in 7 der gevallen wellicht doordat die bij de weefseldestructie der bloeding verloren waren gegaan. Van de andere kant waren er in het bloedingsmateriaal 2 okercysten en 4 verwekingsresten waarvan in de anamnese geen spoor was terug te vinden. In 3 van de desbetreffende gevallen was de anamnese evenwel onvolledig.

In 6 van de bovengenoemde verwekingsgevallen werden verwekingsresten gevonden die van het substraat der gemelde vroegere C. V. A.'s afkomstig zouden kunnen zijn. Daarnaast werden evenwel 6 verwekingsresten gevonden die in de voorgeschiedenis der betrokken patiënten niet konden worden terug gevonden (in 2 daarvan was er een onvolledige anamnese).

V DE GEZONDHEIDSTOESTAND der patiënten bij het ontstaan van het cerebrovasculaire accident.

Een anamnestisch inzicht in de gezondheidstoestand van de patiënt ten tijde van het ontstaan van het finale vaataccident kon in 45 gevallen van bloeding en 32 van verweking worden verkregen. De gemelde afwijkingen werden in 3 groepen ingedeeld, t.w.: - extracerebrale ziekte, indien een diagnose gesteld was en een klinische of poliklinische (event. huisarts) behandeling gaande was; - voor arteriosclerosis cerebri verdachte verschijnselen, indien emotionele labiliteit, verstandelijke deterioratie, vermindering van interesse en gedrags- en karakterafwijkingen in de zin van "kinds worden" werden gemeld, en: - niet geklassificeerde afwijkingen. De gevallen werden in niet meer dan één van deze groepen ingedeeld.

Bij de bloeding bleek ziekte in 36 der in dit opzicht bekende gevallen voor te komen, t.w.: leucaemieën in 3, periarteriitis nodosa in 1, aplastische anaemie in 1, diabetes mellitus in 4 en hypertensie in 19 gevallen. Bovendien stonden 8 andere patiënten onder antistollingstherapie. Voor arteriosclerosis cerebri verdachte verschijnselen waren er in 4 andere gevallen. Niet geklassificeerd werden de afwijkingen in 2 gevallen, t.w. 2 toestanden van cephalea, die langere tijd bestonden.

Bij de verwekingen was er een ziekte in 21 der gevallen, t.w.: sepsis 1, leucaemie 1, maligne reticulose 1, vitium cordis 3, chronische bronchitis 1, diabetes mellitus 8 en hypertensie 6. Verder waren er 5 gevallen met voor arteriosclerosis cerebri verdachte afwijkingen; niet geklassificeerde afwijkingen hadden nog 4 gevallen, waarvan 1 met langer bestaande cephalea.

Bij 3, d.i. ± 7%, der in dit opzicht bekende gevallen van bloeding en bij 2, d.i. ± 6% der bekende verwekingsgevallen leken er anamnestisch ten tijde van ontstaan van het uiteindelijke accident geen grove afwijkingen aanwezig. Ruw geschat, ontstond bij de controleerbare situaties de bloeding in 1/14 der gevallen bij ogenschijnlijk min of meer gezonde patiënten, hetgeen voor de verweking in iets meer dan 1/16 der gevallen geldt. De orde van grootte van deze verhoudingen sluit de mogelijkheid van individuele differentiatie der bloedingen van de verwekingen ook op dit punt uit.

VI WIJZE VAN INZET van het vaataccident.

Hierover gaven de ziektegeschiedenissen van 42 bloedings- en 29 verwekingsgevallen bruikbare informatie. Al naar gelang de inzet en de ontwikkeling der verschijnselen naar het maximum van het klinische beeld in enkele secunden tot minuten, enkele uren, of in langer dan een dag verliepen, werd het begin peracuut, acuut of subacuut genoemd. Van de C.V.A.'s, die in de slaap ontstonden, werd het begin acuut genoemd.

Bij de bloedingen kwam van de bekende gevallen bij 13 patiënten het begin peracuut, bij 27 andere acuut en in de overige 2 subacuut tot stand. Van de in dit opzicht bekende verwekingen was er bij geen der gevallen een peracuut begin; bij 21 een acuut en in 8 gevallen een subacuut begin. Ook bij de haemorrhagische infarcten was er, voorzover bekend, een acute en een subacute inzet der klinische verschijnselen.

In dit materiaal was er dus in 13, d.i. ± 31%, der in dit opzicht bekende gevallen van bloeding een peracuut begin; in 27, d.i. ± 65%, een acute inzet en in 2, d.i. ± 4% een subacuut begin. Bij geen der bekende verwekingen was er een peracuut begin; bij 21, d.i. ± 72%, een acute inzet en bij 8, d.i. ± 28%, een subacuut begin.

Peracuut en acuut waren de klinische verschijnselen in dit materiaal dan ook in ± 96% der bloedingen ontstaan; acuut in ± 72%, d.i. in 2/3!, der verwekingen. De orde van grootte van deze verhoudingen geeft de suggestie: dat de acute inzet van het klinische beeld geen bruikbaar criterium vormt voor de differentiatie van de ernstige gevallen van bloeding en van verweking. Dit temeer omdat ook bij de verwekingen een peracuut begin mogelijk is (SCHEID, 1966).

Een subacute inzet komt bij de verwekingen relatief meer voor dan bij de bloedingen, maar bleek hier nog in 4% der gevallen mogelijk.

De verkregen uitkomst komt in grote trekken overeen met de literatuur: zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen komen acute en subacute inzetten voor (o.m. ARING en MERRITT; HILLER; LOEB en COGORNO, 1952; GLYNN, 1956; KELLY, REISNER, MC KISSOCK c.s.; HUGUES en LECOMTE; RIISHEDE; FISHER, 1958; MUTLU c.s., 1963; CARTER, 1964; SCHEID, 1966). De opgegeven frequenties variëren, gedeeltelijk in samenhang met een verschil in bepaling der termen. Uit de weergegeven verhoudingen blijkt echter dat de wijze van inzet van het vaataccident geen zekere mogelijkheid van differentiatie biedt, al is het dan ook zo dat een subacute inzet relatief meer bij de verwekingen wordt gezien. Er is evenwel een criterium dat in het eigen materiaal niet duidelijk tot uiting kwam: bij een subacute inzet zou bij de verweking de progressie der verschijnselen vaak trapsgewijs zijn (o.m. FISHER, 1958; REISNER, ADAMS c.s., 1961; CARTER, MARSHALL, 1965).

De meeste zekerheid geeft wellicht nog het peracute begin der verschijnselen, dat, zo het al bij de verwekingen voorkomt (SCHEID), hier toch zeldzaam zal zijn.

Het acute begin van vele verwekingen is vermoedelijk, evenals het initiële bewustzijnsverlies daarbij (zie VII), één der belangrijkste oorzaken van een foutieve substraat-diagnose; bekend is dat een niet onbelangrijk deel der klinisch vermoede haemorrhagieën verwekingen blijken te zijn (MEURSING, 1923; DALSGAARD-NIELSEN; HUGUES en LECOMTE).

VII INITIëLE VERSCHIJNSELEN der vaataccidenten.

De onder VI genoemde ziektegeschiedenissen gaven tevens informatie over enkele initiële verschijnselen in het klinische beeld der bloedingen en verwekingen. Bij de bloedingen kwam een ernstige bewustzijnsverlaging in 35 gevallen vrijwel initieel tot stand. In 3 daarvan verbeterde de bewustzijnstoestand later gedeeltelijk. Bij 7 patiënten bleef het sensorium aanvankelijk voldoende intact om verbaal contact nog mogelijk te maken.

Braken kwam bij 22 patiënten voor, in alle gevallen samenhangend met een ernstige bewustzijnsstoornis. Hoofdpijn was er in 18 gevallen; zeker in 15 gevolgd door een ernstige bewustzijnsstoornis. Initiële spraakstoornissen waren er in 5 gevallen; visusstoornissen en epileptiforme convulsies in telkens 1 geval. In 40 gevallen waren er voor de omgeving duidelijke bewegingsdefecten der patiënten. Zij werden als verlamming of slapte aangegeven. Het eenzijdige aspect der stoornissen was in 30 gevallen duidelijk.

Bij de verwekingen kwam in 17 bekende gevallen een ernstige bewustzijnsverlaging vrijwel initieel tot ontwikkeling. In 2 daarvan verbeterde de "bewusteloosheid" gedeeltelijk. In 12 gevallen was er aanvankelijk nog verbaal contact met de patiënten mogelijk. Braken werd bij 2 patiënten gemeld; in beide gevallen in samenhang met ernstige bewustzijnsstoornissen. Hoofdpijn was er in 3 gevallen; in één daarvan kwam het niet tot ernstige bewustzijnsstoornissen. Initiële spraakstoornissen, visus-defecten en epileptiforme convulsies waren er respectievelijk in 4, 1 en 5 gevallen. Slapte of verlamming der ledematen, in vrijwel alle gevallen halfzijdig, werden in 27 gevallen vermeld.

In ± 95% der in dit opzicht bekende bloedingen waren er dus initieel motore defecten van het karakter van verlamming of slapte, in ± 83% waren er ernstige bewustzijnsstoornissen; in ± 52% was er initieel braken en in ± 43% hoofdpijn. Bij de verwekingen waren de cijfers respectievelijk: ± 93% slapte of verlamming, ± 58% ernstige bewustzijnsstoornissen; in ± 7% braken en ± 10% hoofdpijn. Initiële spraakstoornissen, visusstoornissen en epileptiforme convulsies kwamen in ± 11%; ± 2% en ± 2% der bloedingen en in tenminste ± 14%; ± 3% en ± 17% der verwekingen voor.

Ook een differentiatie op basis van de initiële verschijnselen lijkt uit dit materiaal slechts beperkt mogelijk, al kwamen initiële hoofdpijn en braken en een acute ontwikkeling van ernstige bewustzijnsstoornissen meer bij bloedingen, en epileptiforme convulsies meer bij verwekingen voor. Dit is in grote trekken in overeenstemming met de literatuur, al wordt een grotere frequentie der epileptiforme insulten bij de bloedingen door sommige auteurs gemeld (ARING en MERRITT,

BERNSMEIER). Een subacute inzet van de bloedingen in de hierboven bedoelde zin en het ontbreken van ernstige bewustzijnsstoornissen in de beginfase der bloedingen werd o.m. door POPPER, ZIMMERMAN, LOEB en COGORNO, MC KISSOCK c.s., DELACHAUX, BERNSMEIER, MUTLU c.s. en SCHEID gemeld.

VIII DE NEUROLOGISCHE STATUS van de patiënt bij het eerste onderzoek.

Bij een belangrijk deel der patiënten werd het eerste neurologische onderzoek in de Neurologische Kliniek verricht; een kleiner deel werd consultatief elders onderzocht.

Voor de beschrijving van de ernst van het neurologische beeld werd een indeling in 3 groepen doorgevoerd. In groep A kwamen de patiënten, die geen of weinig bewustzijnsstoornissen (apathie; sufheid) en een één- of dubbelzijdig neurologisch defect toonden. In groep B kwamen de patiënten, die somnolent, soporeus of comateus waren; bij wie de pupilreflexen, en de corneareflexen tenminste eenzijdig positief waren, de pees- en periostreflexen, eventueel de buikhuidreflexen, tenminste eenzijdig opwekbaar bleken, en die een één- of dubbelzijdig neurologisch defect hadden. Onder coma werd verstaan: een toestand van bewustzijnsstoornis waarbij verbaal contact niet mogelijk was, maar waarbij nog reactie op grove pijnprikkels in de zin van kreunen en/of automatische afweerbewegingen bestond. Deze groep werd ook nog door de afwezigheid van verschijnselen van inklemming der hersenen begrensd. In groep C kwamen de patiënten, bij wie de grenzen van groep B waren overschreden: dieper coma met areflexen en atonie, inklemmingsverschijnselen, strekspasmen, al dan niet in combinatie. Op deze wijze werd een provisorische indeling in betrekkelijk gunstige (A), matig ernstige en ernstige (B) en kritieke neurologische toestandbeelden verkregen.

Tabel Vb. De ernst van de neurologische status bij het eerste onderzoek van 86 patiënten:

	Hersenbloeding		Hersenverweking	
	aantal	afgerond percentage (51 gevallen)	aantal	afgerond percentage (51 gevallen)
Betrekkelijk gunstig (A)	6	12	11	32
Matig ernstig tot ernstig (B)	21	41	19	54
Kritiek (C)	24	47	5	14

Bij de bloedingsgevallen bleek ± 88% der patiënten bij het eerste neurologische onderzoek in een ernstige toestand te zijn; in ± 47% was de toestand kritiek. Bij de verwekingen was ± 68% der patiënten in een ernstige toestand; ± 14% zelfs kritiek. In ± 32% evenwel, ongeveer een derde der gevallen, was de neurologische status betrekkelijk gunstig.

In dit materiaal kwamen de ernstige en kritieke neurologische toestandsbeelden bij de verwekingen dus opvallend minder dan bij de bloedingen voor. De onderlinge verhoudingen van de verschillende beelden van ernst is bij de bloedingen en de verwekingen evenwel van dien aard, dat daar geen betrouwbaar criterium voor de differentiële diagnose uit lijkt voort te komen. Dit kan ook worden afgeleid uit de frequentie-verhoudingen die in de literatuur v.w.b. de verschillende bewustzijnsstoornissen bij bloedingen en/of bij verwekingen wordt opgegeven (o.m. ARING en MERRITT, ZIMMERMANN, LOEB en COGORNO, GLYNN, REISNER, HUGUES en LECOMTE, DELACHAUX, MC KISSOCK, BERNSMEIER, SCHEID).

IX DE TEMPERATUUR, DE POLS EN DE ADEMHALING der patiënten bij het eerste neurologische onderzoek.

Bij het eerste neurologische onderzoek bleek een temperatuur van minder dan 36°C rectaal bij 7 gevallen van bloeding, alle tot de groepen B en C horend, te bestaan. In geen der gevallen van verweking werd deze temperatuursverhouding gevonden. Een temperatuur van hoger dan 38°C kwam in 8 gevallen van bloeding voor. Eén daarvan hoorde in groep A, de 7 andere in de groepen B en C. Bij de verwekingen kwamen 9 gevallen van deze temperatuursverhouding voor: 4 in de groepen B en C, maar 5 in de betrekkelijk gunstige groep A. Een temperatuur van 40°C rectaal werd in één der bloedingsgevallen (groep C) gemeten.

De polsfrequentie was in 7 gevallen van bloeding kleiner dan 60/min. Alle gevallen hoorden tot de groepen B en C; in één was de temperatuur lager dan 36°C rectaal. Een dergelijke polsfrequentie kwam bij geen der verwekingen voor. In 6 gevallen van bloeding was de polsfrequentie groter dan 100/min., alle behorend tot de groepen B en C. In 2 daarvan was de temp. hoger dan 38°C rectaal. Deze polsfrequentie werd bij 4 gevallen van verweking gevonden; alle hoorden tot de groepen B en C. In 2 daarvan was de temp. hoger dan 38°C rectaal.

Onregelmatigheid van de pols werd in 7 gevallen van bloeding waargenomen; 5 daarvan hoorden tot de groepen B en C. Bij de verweking kwam onregelmatigheid van de pols in 6 gevallen voor; slechts 2 hoorden in de groepen B en C.

De ademhalingsfrequentie kwam in de ziektegeschiedenissen niet goed naar voren. Stoornissen in het ritme, de diepte en/of de frequentie van de ademhaling, stertoreus ademen en, apartelijk genoemd: Cheyne-Stokes-ademen, werden in 20 gevallen van bloeding en 6 gevallen van verweking gemeld, alle horend tot de groepen B en C.

In dit materiaal bleken afwijkingen van de normale lichaamstemperatuur, de pols en de ademhaling bij de bloedingen duidelijk aan de ernst van de neurologische status gekoppeld te zijn. Bij de verwekingen bleek dit voor de temperatuursverhoging en voor irregulariteiten van de pols, die relatief vaak bij een betrekkelijk gunstige neurologische status voorkwamen, minder het geval te zijn. Betrekkelijk lage lichaamstemperaturen, maar ook hyperpyrexie, werden in een vroeg stadium uitsluitend bij de bloedingen gezien.

X LEUCOCYTOSE en GLYCOSURIE.

Ook in dit materiaal was het voorkomen van een vroeg ontstane leucocytose duidelijk. Na verwijdering van de gevallen, waarbij i.v.m. de anamnese, het klinische onderzoek en de autopsie een extracerebrale ziekte aanwezig leek, die voor de leucocytose verantwoordelijk zou kunnen worden gesteld, bleken 18 gevallen van bloeding en 5 van verweking bij de 1e bepaling (vrijwel steeds in de 1e helft van de 1e ziekteweek) een leucocytengetal van meer dan 10.000 per mm^3 bloed te hebben. Elf van de bloedingen en drie van de verwekingen hadden een leucocytengetal van meer dan 12.000 per mm^3 bloed. De hoogste waarden werden bij de bloedingen gemeten: in 2 gevallen meer dan 20.000 per mm^3 bloed.

Zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen was er een sterke correlatie met de ernst van het neurologische toestandsbeeld: 16 van de haemorrhagieën en 4 van de verwekingen hoorden tot de groepen B en C.

Een vermoedelijk niet door een diabetes mellitus veroorzaakte glycosurie was er in 6 gevallen van bloeding en 1 van verweking.

Aldus hadden $\pm$ 35% der bloedingen en $\pm$ 15% der verwekingen een leucocytose. Het was noch bij de bloedingen noch bij de verwekingen mogelijk een vast patroon van verdeling der witte bloedcellen te vinden. Een leucocytose wordt in de literatuur zowel bij de haemorrhagieën als bij de verwekingen gemeld. Waar vergelijkingen mogelijk zijn, wordt gemeenlijk gesteld dat de leucocytose bij bloedingen frequenter is dan bij verwekingen (ARING en MERRITT; MURPHY, 1954; SCHäFER, 1959; BERNSMEIER). ARING en MERRITT en MUTLU c.s. vonden een duidelijke leucocytose in meer dan de helft der bloedingen van hun materiaal. Volgens MURPHY worden getallen van meer dan 20.000 per mm^3 in meer dan de helft der bloedingen gevonden.

Betrekkelijk ruim verbreid is in de literatuur ook het voorkomen van een niet door diabetes mellitus veroorzaakt geachte hyperglycaemie en glycosurie, die zowel bij bloedingen als bij ver-

wekingen (minder frequent) worden waargenomen (o.m. ARING en MERRITT; MURPHY; BERNSMEIER). In het eigen materiaal werd glycosurie, die vermoedelijk niet met diabetes mellitus samen hing, in ± 12% der bloedingen en ± 2% der verwekingen waargenomen.

XI DE DIASTOLISCHE BLOEDDRUK bij het eerste neurologische onderzoek; LANGDURIGE HYPERTENSIE.

Bij het eerste onderzoek bleken 5 bloedingspatiënten een diastolische druk te hebben van 100 mm Hg. en 28 een hogere. Vier daarvan hadden een diastolische druk van 150 mm Hg. of hoger; de hoogste gemeten waarde was 220 mm Hg. Bij 18 patiënten was de diastolische druk nog geen 100 mm Hg.; de laagst gemeten druk was 60 mm Hg. In 23 patiënten bleek de polsdruk duidelijk vergroot; in geen enkel geval duidelijk verkleind.

Bij de verwekingen bleek in 19 gevallen de diastolische druk minder dan 100 mm Hg.; in 8 gevallen 100 mm Hg. en in 8 andere hoger. De hoogste gemeten diastolische druk was 150 mm Hg., de laagste 60 mm. In 13 gevallen was er een duidelijk vergrote polsdruk; in 2 een duidelijk verkleinde.

De klinisch-pathologische bewerking van het materiaal gaf de mogelijkheid inzicht te krijgen in het voorkomen van langdurige hypertensie. Langdurige hypertensie werd aanwezig geacht, indien de diastolische druk ook na de dag van opneming, event. eerste onderzoek, van de patiënt meer dan 100 mm Hg. bedroeg en bij het autoptische onderzoek (Pathologisch Laboratorium) een hypertrofie van het hart werd gevonden, die niet door een vitium cordis of een chronisch longproces kon worden verklaard, en een arteriolosclerose van de nieren werd vastgesteld. Indien dit laatste niet in het sectieverslag werd opgegeven, moesten de bovengestelde andere criteria worden aangevuld met een anamnestische aangifte van behandeling voor hypertensie en/of de vermelding van een z.g. hypertensie fundus in de ziektegeschiedenis.

Op deze wijze bleken 25 bloedingspatiënten, d.i. 49% van het materiaal tekenen van langdurige hypertensie te hebben gehad. Bij de verwekingen werden deze criteria bij 7 patiënten, d.i. 17% gevonden.

Bij de vergelijking met de waarden van de diastolische druk, die bij het eerste onderzoek werden gemeten, bleek bij 2 patiënten met een hersenbloeding en bij één met een verweking een hoge diastolische druk te hebben bestaan, die kennelijk niet representatief was voor langdurige hypertensie. Het is mogelijk dat bij hen het CUSHING effect bij verhoogde intracraniële druk tot uiting kwam. Het omgekeerde: lage gemeten waarde van diastolische druk bij pathologisch-anatomische tekenen van langdurige hypertensie, werd in het materiaal niet gevonden; géén der patiënten had ook duidelijke verschijnselen van "shock" bij het eerste onderzoek.

Uit deze verhoudingen blijkt dat hypertensie minder betrouwbaar als criterium voor de differentiatie der C.V.A.'s kan worden gebezigd dan vaak wordt voorgesteld. In dit materiaal bleek bij vrijwel de helft der bloedingsgevallen de diastolische druk niet hoger dan 100 mm Hg. bij het eerste onderzoek te zijn en was anderzijds hypertensie in een betrekkelijk groot getal der verwekingen, gemiddeld 1 op 5 gevallen, vast te stellen. Het materiaal geeft geen zeker antwoord op de vraag in hoeverre een diastolische druk van meer dan 150 mm Hg. indicatief is voor het bestaan van een hersenbloeding; een suggestie is er wel: bij de verwekingen was de hoogst gemeten diastolische druk 150 mm Hg.

Uit de literatuur komt, ofschoon niet steeds dezelfde criteria voor hypertensie werden aangelegd, eenzelfde uitkomst naar voren (ARING en MERRITT; HILLER; COHEN; HUGUES en LECOMTE; RIISHEDE; REISNER; FISHER, 1958; JOHANSSON en MELIN, Ber NSMEIER, 1963; SCHEID, 1965).

XII ENKELE NEUROLOGISCHE SYMPTOMEN; NEKSTIJFHEID; DéVIATION CONJUGéE DES YEUX ET DE LA TêTE; ERNSTIGE PUPILAFWIJKINGEN; VERLAMMINGEN.

Nekstijfheid werd in 16 gevallen van bloeding gemeld. Dubieus aanwezig was dit symptoom in nog 9 andere gevallen. In 1 geval van verweking was het verschijnsel aanwezig, in 2 andere werd het dubieus gesteld. Daarmee was het symptoom in ± 49% der bloedingen en ± 9% der verwekingen

positief of dubieus aanwezig. In geen der gevallen van haemorrhagisch infarct werd het gemeld. Alle betrokken verwekingsgevallen hoorden tot de kritieke groep C; met uitzondering van 2 gevallen hoorden de bloedingsgevallen tot de ernstige en kritieke groepen B en C.

Het voorkomen van nekstijfheid bij de verweking werd door ARING en MERRITT, ZIMMERMANN, BERNSMEIER gemeld.

Deviatie der ogen, in 4 gevallen vergezeld van deviatie van het hoofd, werd in 12 gevallen van bloeding gemeld. In 9 gevallen was de geconjugeerde oogafwijking naar de zijde van de haard gericht; in de 3 overige naar de andere kant. Geconjugeerde deviatie der ogen werd in 5 verwekingsgevallen gemeld; in geen der gevallen was er een deviatie van het hoofd. In alle gevallen was de voorkeursstand der ogen naar de haard gericht. In geen der gevallen van haemorrhagisch infarct was dit symptoom aanwezig. In $\pm$ 24% der bloedingen en $\pm$ 14% der verwekingen was er dus een geconjugeerde afwijking in de stand der ogen. Vergelijking van de frequentie van dit symptoom is in het materiaal van bloedingen en verwekingen van ARING en MERRITT mogelijk. Hier werd het verschijnsel meer bij bloedingen dan verwekingen gezien.

Eén- of dubbelzijdige mydriasis met opgeheven lichtreacties der verwijde pupillen werd in 11 gevallen van bloeding en in 3 verwekingsgevallen gevonden. Alle hoorden tot de kritieke groep C. Er waren 2 gevallen van extreme miosis, z.g. "pin-point" pupillen, met opgeheven pupilreacties op de inval van licht. Beide waren bloedingsgevallen en hoorden tot de groep C.

Deze pupilafwijkingen werden bij geen der 8 haemorrhagische infarcten waargenomen.

Stuwingspapillen werden in géén der gevallen van bloeding en van verweking gezien. In 6 bloedings- en 2 verwekingsgevallen werden onzuiver begrensde, hyperaemische papillen gezien. Vijf der bloedingsgevallen en beide verwekingsgevallen hadden evenwel verschijnselen van langdurige hypertensie, zodat het mogelijk blijft, dat de papilafwijkingen in deze gevallen in dit kader moeten worden gesteld. In het overblijvende bloedingsgeval kan er een begin van vorming van stuwingspapillen zijn geweest. De casus viel in groep C; de patiënt overleed op de 2e ziektedag.

De corneareflexen waren beiderzijds niet of zeer verminderd opwekbaar in alle 13 bloedings- en 6 verwekingsgevallen van groep C. Een eenzijdige verlaging der corneareflexen werd in 6 gevallen van bloeding en 6 van verweking gemeld. Aan die zijde ook was de gelaatsmusculatuur paretisch. Alle bloedingsgevallen hoorden tot groep B; 4 der verwekingsgevallen vielen in dezelfde groep; 2 hoorden tot groep A. In al deze gevallen lagen de haarden in de grote hersenen contralateraal aan de zijde waarin de corneareflexen waren verlaagd.

In 31 gevallen van bloeding kwamen eenzijdige motore defecten aan romp en ledematen voor. Zes daarvan hadden een betrekkelijk gunstig algemeen toestandsbeeld (groep A); de overige waren in een ernstiger toestand (groepen B en C). In deze laatste gevallen was er veelal bilateraal een reflex volgens Babinski aanwezig of aangeduid. In 20 van deze 31 gevallen was de musculatuur van de getroffen lichaamshelft slapper dan in de andere zijde; in 18 daarvan was het reflexniveau der pees- en periostreflexen ook lager. In de resterende 11 was de getroffen musculatuur normo- of hypertoon. In 13 was het reflexniveau hoger. Pathologische voetzoolreflexen werden in al deze 31 gevallen meer of minder duidelijk aangetroffen. Een pathologische reflexsituatie in de hand (reflexen van Mayer en Léri negatief; eenzijdige positieve reflex van Hoffmann-Trömner) was minder algemeen; duidelijk was zij in 17 gevallen.

In de overige 20 gevallen leken er bilateraal motore defecten te zijn of was de aanwezigheid van een hemiparese door een algemene spierslapte en door een sterke reductie van de reactieve motoriek moeilijk vast te stellen.

In deze groep waren 11 gevallen met strekspasmen. In 6 daarvan waren er tussen de spasmen een algemene spierslapte en een sterk verlaagd niveau der pees- en periostreflexen of was er eventueel afwezigheid van deze reflexen. In de overige 5 was er een vrijwel continue strekspasme. In alle 11 gevallen waren er beiderzijds pathologische voetzoolreflexen.

Bij 6 van de 20 gevallen bestond verdenking op inklemming in de incisura tentorii; 2 daarvan hadden strekspasmen.

Al deze gevallen waren in een kritieke toestand (groep C).

In alle gevallen was er bilateraal een reflex volgens Babinski, eventueel vergezeld van andere pathologische voetzoolreflexen, of was er beiderzijds een aanduiding van deze pathologische reflexen.

Duidelijk halfzijdig gelocaliseerde paresen en paralysen waren in 29 verwekingsgevallen aanwezig. In 11 daarvan was er een duidelijke hypertonie der musculatuur in de getroffen lichaamszijde. In nog 4 was er een hypertonie van het been in de getroffen helft; aan de arm was dit niet duidelijk of was er wellicht spierslapte. In al deze gevallen waren de pees- en periostreflexen in de getroffen helft hoger dan in de andere zijde. In de overige 14 gevallen was er geen duidelijk verschil in spiertonus met de gezonde zijde of was er spierslapte (6 gevallen). In deze 6 gevallen was het reflexniveau duidelijk lager dan in de gezonde zijde; in de 8 andere ongeveer gelijk of hoger.

In alle 29 gevallen waren er pathologische voetzoolreflexen; zij het meermalen ook slechts aangeduid; de pathologische reflexsituatie aan de handen en de armen was slechts in 19 gevallen duidelijk aanwezig.

Tien van de 29 gevallen toonden een betrekkelijk gunstig klinisch beeld (groep A), de andere 19 waren in een ernstiger klinische toestand (groep B).

Er was één geval van bilateraal motoor defect op basis van een laterale verweking van de medulla oblongata. De patiënt was in een betrekkelijk gunstige toestand.

In de overige 5 gevallen van verweking was er een min of meer algemene spierslapte, was de reactieve motoriek sterk verlaagd of opgeheven en was er een zeer laag niveau der pees- en periostreflexen (of waren de reflexen opgeheven), zodat een oordeel niet goed mogelijk was. Twee van deze gevallen hadden verschijnselen die voor inklemming in de incisura tentorii suspect waren. In al deze gevallen waren pathologische voetzoolreflexen bilateraal opwekbaar. Al deze gevallen waren in een kritieke toestand van coma.

Sensibiliteitsdefecten werden in 14 gevallen van verweking en in 9 gevallen van bloeding gemeld. In 13 van de verwekingsgevallen was het defect éénzijdig, homolateraal aan het motore defect. Acht van de patiënten hadden een betrekkelijk gunstig toestandsbeeld (groep A); de 5 overige een ernstiger (groep B). In het geval van overwegend laterale verweking van de medulla oblongata waren er de bekende bilaterale sensibiliteitsdefecten. De patiënt hoorde tot groep A.

Ook bij de bloedingen waren de waargenomen sensibiliteitsdefecten éénzijdig. Vier van de patiënten hoorden tot de groep A; de 5 andere waren in een ernstiger toestand (groep B).

Bij de patiënten van groep B moest vaak worden volstaan met een indirecte vaststelling van de sensibiliteitsstoornis: het uitblijven van motore reacties bij de applicatie van grove pijnprikkels aan de gestoorde lichaamshelft. Bij de patiënten in een kritieke toestand (groep C) leverde deze methode geen duidelijke resultaten.

XIII DE LIQUOR CEREBROSPINALIS.

In 22 gevallen van bloeding werd liquor cerebrospinalis door ventrikelpunctie (afd. Neurochirurgie, hoofd: Prof. Dr. W. Luyendijk) of door lumbale punctie verkregen. Sanguinolent bleek dit vocht in 16 gevallen; donker-xanthochroom in 4 gevallen; kleurloos in 2 gevallen. In alle gevallen geschiedde de punctie binnen de eerste ziekteweek. Over het algemeen werd bij de vondst van bloedige liquor het onderzoek beëindigd zonder meting van de liquordruk en werd geen laboratoriumonderzoek verricht. Van de 6 gevallen van xanthochrome en kleurloze liquor zijn de waarden bekend. In géén der gevallen was de liquordruk hoger dan 20 cm H_2O. In 2 gevallen, beide met xanthochromie, was het celgetal hoger dan 15/3, t.w.: 92/3 en 113/3 cellen, waarvan ongeveer de helft mononucleairen waren.

Het gehalte aan totaal eiwit was in alle gevallen van xanthochromie hoger dan 40 mg %, t.w.: 60, 178, 200, 200 mg %.

Lumbale punctie werd in 14 gevallen van verweking verricht. In 2 daarvan, beide haemorrhagische infarcten, bleek de liquor xanthochroom. In totaal werd bij 4 gevallen van haemorrhagisch infarct liquor-onderzoek verricht: xanthochromie werd in de 2 andere niet waargenomen.

In geen der 14 gevallen was de liquordruk hoger dan 20 cm. In 2 gevallen was het celgetal hoger dan 15/3 cellen, t.w.: 23/3 en 24/3 cellen, waarvan ongeveer de helft mononucleairen waren. In 7 gevallen was het totaal eiwit hoger dan 40 mg %, t.w.: 48, 50, 55, 60, 70, 75, 85 mg %.

Uit deze gegevens kan de gevolgtrekking worden gemaakt dat een kleurloze liquor cerebrospinalis in de vroege fase van sommige bloedingen mogelijk is, ± 9% van het bekende materiaal, en dat xanthochromie in sommige gevallen van verweking wordt gevonden, ± 14% van het bekende materiaal. In dit opzicht levert ook de liquor cerebrospinalis geen absoluut criterium voor de differentiatie. Sanguinolent vocht werd evenwel in geen der bekende verwekingsgevallen aangetoond; een bloedige liquor kwam in dit materiaal uitsluitend bij bloedingen voor. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de literatuur.

XIV RÖNTGEN-ONDERZOEK VAN DE SCHEDEL en CAROTIS-ARTERIOGRAFIE.

Rö. onderzoek van de schedel (afd. Radiologie, hoofd: Prof. Dr. J.R. von Ronnen) werd in 16 gevallen van bloeding en in 14 verwekingsgevallen in aansluiting aan het eerste neurologische onderzoek verricht. Bij de bloedingsgevallen bleek de glandula pinealis in 8 gevallen door verkalking zichtbaar. In 5 daarvan lag zij op haar normale plaats; in 2 was zij dubieus en in 1 onmiskenbaar verplaatst.

Bij de verwekingsgevallen was de gland. pinealis in 5 gevallen zichtbaar; in geen dezer gevallen was zij verplaatst.

Carotis-angiografie werd in 11 bloedings- en 9 verwekingsgevallen verricht. In 10 der bloedingsgevallen werd een ruimtebeperkende afwijking aangetoond, waarbij in 5 gevallen de a. cerebri anterior onmiskenbaar over de mediaanlijn verplaatst bleek. Het door de afwijking ingenomen gebied was "vaatleeg".

Bij de verwekingen werd een ruimtebeperkende, "vaatlege" afwijking in 2 gevallen aangetoond; een dubieuze verplaatsing van de a. cerebri anterior was er in 1 der gevallen. Vaatafsluiting, t.w. van de a. carotis interna ter plaatse van de bifurcatie (3 x) en van de a. cerebri media in het M2 gebied (1 x) werd in 4 gevallen aangetoond.

Daarmee bleek in ± 43% der in dit opzicht bekende gevallen de zichtbare glandula pinealis informatie te kunnen geven over het bestaan van een eventuele verschuiving over de mediaanlijn van een hemisfeer der grote hersenen. Bij de bloedingen werd een onmiskenbare verschuiving in ± 6% der gevallen aangetoond; bij de verwekingen in geen der gevallen.

Door carotis-angiografie werd een ruimtebeperkende afwijking in ± 90% der bloedingsgevallen, waarbij dit onderzoek werd verricht, aangetoond; in ± 45% van deze gevallen bleek een verplaatsing van de mediale zijde der betrokken hemisfeer der grote hersenen over de mediaanlijn.

Bij de verwekingen werd een ruimtebeperkende afwijking in ± 22% der gevallen, waarbij arteriografie werd verricht, aangetoond; een duidelijke verplaatsing der betrokken hemisfeer over de mediaanlijn werd niet gezien. Een vaatafsluiting werd in ± 44% der arteriografie-gevallen aangetoond.

In 2 gevallen van bloeding en 1 van verweking was vergelijking der informatie d.m.v. de verkalkte gland. pinealis en carotis-angiografie mogelijk. In alle gevallen was de informatie m.b.t. de verplaatsing over de mediaanlijn gelijkluidend.

XV DE KLINISCHE DIFFERENTIATIE DER BLOEDING VAN DE VERWEKING.

Om een overzicht te verkrijgen van de klinische mogelijkheid van differentiatie der bloedingen van de verwekingen in het materiaal, is de frequentie waarin de belangrijkste verschijnselen van het ziektebeeld bij het eerste neurologische onderzoek voorkwamen, door een symbool weergegeven. Indien de menigvuldigheid van voorkomen geringer was dan 25%, werd dit door: ± aangegeven. Van 25% tot en met 50% werd door: + aangegeven; meer dan 50% door: ++. De afwezigheid van een verschijnsel werd door: - weergegeven. Een tabellarisch overzicht der frequentie werd op deze manier verkregen.

Tabel Vc. De frequentie der klinische verschijnselen in 86 gevallen van cerebrovasculair accident.

	Bloeding	Verweking
I. Anamnese:		
- leeftijd v.d. patiënt		
- < 50 jr.	±	±
- > 50 jr.	++	++
- dagfase bij ontstaan v.h. C.V.A.		
- ochtend en voormiddag	+	+
- namiddag en avond	++	+
- nacht (slaap)	±	+
- activiteit v.d. patiënt		
- actief	++	++
- rust, incl. slaap	+	+
- vroegere C.V.A.'s		
- eenmalig	±	+
- meermalig	-	±
- familiair voorkomen van C.V.A.'s	±	±
- gezondheidstoestand v.d. patiënt (excl. hypertensie)		
- ziekte	++	+
- arteriosclerosis cerebri?	±	±
- diabetes mellitus	±	+
- niet geklassificeerde klachten	±	±
- inzet v.h. klinische beeld		
- peracuut	+	-
- acuut	++	++
- subacuut	±	+
- initiële verschijnselen		
- ernstige bewustzijnsdaling	++	++
- geen of lichte bewustzijnsdaling	±	+
- braken	++	±
- cephalea	+	±
- epileptiforme convulsies	±	±
II. Het klinische beeld bij het eerste neurologische onderzoek:		
- ernst v.d. algemene toestand		
- betrekkelijk gunstig (A)	±	+
- matig ernstig en arnstig (B)	+	++
- kritiek (C)	+	±
- strekspasmen	±	-
- inklemming in incisura tentorii	±	±
- temperatuur		
- < 36°C rectaal	±	-
- > 38°C rectaal	±	+
- leucocytose (> 10.000/mm^3)	+	±
- glycosurie (diabetes niet bekend)	±	±
- bloeddruk		
- diast. druk: > 100 mm Hg	++	±
- diast. druk: = 100 mm Hg	±	±
- diast. druk: < 100 mm Hg	+	++
- nekstijfheid	+	±

- déviation des yeux (event. ook v.h. hoofd)	±	±
- één- of dubbelzijdige pupil-afwijkingen met opgeheven reacties op licht	+	±
- bilateraal opgeheven corneareflexen	+	±
- duidelijk eenzijdig motoor defect	++	++
- pathologische voetzoolreflexen: eenzijdig of dubbelzijdig	++	++
- duidelijk herkenbaar sensibiliteitsdefect	±	+
- liquor cerebrospinalis		
- sanguinolent of xanthochroom	++	±
- kleurloos	±	++
- Rö. gegevens:		
- heterolaterale verplaatsing gl. pinealis	±	-
- heterolaterale verplaatsing a. cerebri ant.	+	-

In dit materiaal werden: peracute inzet van het klinische beeld, strekspasmen, lichaamstemperaturen lager dan 36°C rectaal, sanguinolente liquor cerebrospinalis en roentgenologische aanwijzingen van verplaatsing der mediale zijde van een hemisfeer der grote hersenen uitsluitend bij de hersenbloedingen gevonden. Alhoewel de betrekkelijk geringe omvang van het materiaal geen ver strekkende conclusies toelaat, lijkt het verantwoord deze verschijnselen sterk indicatief voor de haemorrhagia cerebri te achten. Daarnaast werden de bloedingen gekenmerkt door een grotere frequentie van: ernstige en kritieke toestandsbeelden; hypertensie, en van bepaalde verschijnselen, t.w.: braken, nekstijfheid, ernstige pupilafwijkingen, bilateraal opgeheven corneareflexen en van xanthochrome liquor cerebrospinalis.

Het veelvuldig voorkomen van min of meer vluchtige C.V.A.'s in de voorgeschiedenis van de patiënt bleek een sterke aanwijzing te zijn voor de verwekingen. Verder was er een grotere frequentie van: normotensie; diabetes mellitus; lichtere toestandsbeelden met geen of weinig bewustzijnsstoornis; lichaamstemperatuur hoger dan 38°C rectaal en kleurloze liquor cerebrospinalis.

Uit deze gegevens komt de beperking van de mogelijkheid van differentiële diagnose in de acute fase van het ernstige C.V.A. naar voren; zij is minder zeker dan nog wel wordt verondersteld. Zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen werden maar weinig pathognostische verschijnselen gevonden en zij waren bovendien, m.u.v. de sanguinolente liquor c.s.p. bij bloedingen, niet frequent.

De grondslag van de differentiële diagnose moet door de constellatie van tekenen, die meer en minder sterk voor bloeding of voor verweking aanwijzend zijn, worden gevormd (tabel Vd). De stelligheid van de differentiatie hangt af van: de mate waarin de tekenen, die voor één der substraten spreken, aanwezig zijn en, tegelijkertijd, van de mate waarin de in andere richting wijzende symptomen ontbreken. Hieruit volgt dat de differentiatie in sommige gevallen onzeker kan zijn.

Deze beperking van de klinische zekerheid onderhoudt de vraag naar aanvullende methoden van onderzoek; dit te meer in die gevallen waarbij de toestand van de patiënt de mogelijkheden van het klinische onderzoek beperkt en/of geen voldoende hetero-anamnestische gegevens kunnen worden verkregen.

Hierdoor is het liquoronderzoek feitelijk een onmisbaar hulpmiddel. In het materiaal kwam een sanguinolente liquor cerebrospinalis uitsluitend bij bloedingen voor. Ofschoon dit onderscheid, gezien sommige literatuur-gegevens (ARING en MERRITT; ZIMMERMANN; LOEB en COGORNO; SCHEID) minder absoluut is dan uit de eigen ervaring blijkt, omdat een sanguinolente, althans aan erythrocyten rijke, liquor ook bij een verweking kan worden gevonden (haemorrhagische infarcten; artificieel?), is de aanwezigheid van bloed in de liquor toch een sterk voor de haemorrhagia cerebri pleitend gegeven. Dit geldt in beslist mindere mate voor xanthochromie; in het eigen materiaal was er xanthochromie in de helft van de gevallen van haemorrhagisch infarct waarbij liquoronder-

zoek werd verricht. Indien er een contra-indicatie tegen liquorpunctie is, kan dit een ernstige belemmering van de mogelijkheid van differentiële diagnose betekenen.

De betekenis van de vondst van een niet-sanguinolente liquor wordt beperkt door de ervaring dat in een deel der haemorrhagieën, in het eigen materiaal ± 9%, de bloeding niet in bloedmenging of xanthochromie van de liquor bij een eerste onderzoek tot uiting komt.

Tabel Vd. Criteria van differentiatie:

	Bloeding	Verweking
Sterk aanwijzende gegevens:		
Vroegere C. V. A. meermalig		+
Peracuut begin recent ziektebeeld	+	
Temperatuur 36°C rectaal	+	
Sanguinolente liquor C. S. P.	+	
Strekspasmen	+	
Minder sterk aanwijzende gegevens:		
Ontstaan van het ziektebeeld		
- tussen 6 - 18 uur	+	
- tussen 0 - 6 uur		+
Subacuut begin van het ziektebeeld		+
Ernst van het ziektebeeld		
- betrekkelijk gunstig (A)		+
- ernstig/kritiek (B en C)	+	
Braken initieel	+	
Cephalea initieel	+	
Leucocytose	+	
Hypertensie	+	
Nekstijfheid	+	
Xanthochrome liquor C. S. P.	+	
Kleurloze liquor C. S. P.		+

Bruikbare gegevens komen ook uit het roentgenonderzoek voort. Een duidelijke aanwijzing van verplaatsing van de mediale zijde van een hemisfeer der grote hersenen kwam in het eigen materiaal uitsluitend bij de bloedingen voor; een dubieuze verplaatsing bij één der verwekingen. De localisatie van de gland. pinealis is in dit opzicht beperkt bruikbaar omdat verkalking van de pijnappel klier slechts in een kleine helft der gevallen, in het eigen materiaal bij 50% der bloedingen en ± 36% der verwekingen met rö. onderzoek van de schedel, roentgenologisch tot uiting komt.

Ook bij de carotis-angiografie kwam in het eigen materiaal een onmiskenbare verplaatsing van een hemisfeer der grote hersenen over de mediaanlijn uitsluitend bij bloedingen voor.

Vermoedelijk is dit gegeven niet onbeperkt bruikbaar. De gegevens van het postmortale onderzoek: het hersenoedeem en de inklemming in de incisura tentorii, maken het waarschijnlijk dat ook bij de encephalomalacie roentgenologisch in een deel der gevallen een verschuiving over de mediaanlijn kan worden aangetoond.

Het lijkt evenwel aannemelijk dat de verschuiving bij de bloeding frequenter voorkomt, zodat dit gegeven de verdenking op een haemorrhagie versterkt.

De arteriografie droeg verder aan de mogelijkheid van differentiële diagnostiek bij door het aantonen van een vaatafsluiting, hetgeen uitsluitend bij verwekingen werd gevonden.

Uit dit materiaal is het niet mogelijk de vermoedelijk belangrijke betekenis van de echo-encephalografie vast te stellen. MARSHALL (1965) stelde dat een door deze methodiek aangetoonde verplaatsing indicatief voor een bloeding is. Ook t. o. v. dit onderzoek lijkt de boven weergegeven restrictie te kunnen worden gemaakt.

Het moeilijke probleem van de betekenis der electro-encephalografie voor de differentiële diagnostiek, dat voor de niet terzake deskundige een studie apart vormt, werd niet in dit onderzoek betrokken.

In sommige gevallen heeft de klinische localisatie van het substraat van het C. V. A. betekenis voor de differentiatie. Het laterale en het zeldzame mediale syndroom van de medulla oblongata ontstaan vrijwel uitsluitend door verweking. Het enige geval van lateraal syndroom van de medulla oblongata in dit materiaal was dan ook een encephalomalacie. Voor de syndromen van de pons en de medulla oblongata is dit veel minder zeker (o. m. LOEB en MEYER).

Indien het C. V. A. in het beloop van een ziekte of als bekende complicatie van therapie ontstaat, kan ook de aard van deze toestanden of van de therapie een aanwijzing geven. Een C. V. A. bij antistollingstherapie met vastgestelde verlenging van de stollingstijd, zeker indien de veilige "range" werd overschreden, wijst naar een hersenbloeding. In dit materiaal kwamen op deze basis uitsluitend bloedingen voor (8 gevallen).

Bij klinische toestanden van vitium cordis ontstaat een C. V. A. zoal niet uitsluitend dan toch overwegend op basis van verweking. Bij de mitralisstenose met polsaritmie komt, zeker indien embolie in andere organen reeds werd vastgesteld, een C. V. A. hoogstwaarschijnlijk op basis van embolia cerebri tot stand. In het eigen materiaal waren 2 verwekingen bij decompensatio cordis bij aortastenose en -insufficiëntie ontstaan. Een derde verweking ontstond in aansluiting aan een commissurotomie bij mitralisstenose.

Minder indicatief zijn andere ziektetoestanden. In het materiaal kwamen 4 gevallen van leucaemie voor, alle met thrombopenie. In 3 ontstond een hersenbloeding; in één een verweking. Beide substraten zijn bij deze toestanden mogelijk, alhoewel een haemorrhagische diathese en/of een thrombocytopenie meer voor een bloeding pleit.

Ook bij de periarteriitis nodosa komen beide substraten voor. Het enige geval in het eigen materiaal was een bloeding.

Voor de klinische differentiatie van het substraat blijft de constellatie van aanwijzende gegevens in het klinische beeld van het C. V. A. de belangrijkste factor. De grote overeenkomst der verschijnselen van bloeding en verweking en het relatief vaak ontbreken van de sterk aanwijzende symptomen kunnen in het individuele geval tot grote onzekerheid leiden. Op de betrekkelijkheid van de klinische differentiatie hebben o. m. MEURSING, 1923; VERJAAL, 1949; DALSGAARD-NIELSEN, 1955; KINNIER WILSON, 1955; HUGUES en LECOMTE, RIISHEDE, SCHEID,en MARSHALL, 1965 gewezen. Waar een pathologische controle op de klinisch gestelde diagnose kon worden verricht bleek, evenals in het eigen materiaal, een foutieve diagnose in een niet te verwaarlozen percentage der gevallen te zijn gesteld (MEURSING; DALSGAARD-NIELSEN; HUGUES en LECOMTE).

XVI DE DUUR VAN HET KLINISCHE BEELD.

Vooropgesteld dat in sommige twijfelgevallen de inzet der klinische verschijnselen wellicht op een dag eerder werd gesteld, dan in feite het geval was, bleek een aanvaardbare schatting van het begin van het klinische beeld der verwekingen en der bloedingen mogelijk. Dit verschafte de mogelijkheid de duur van het ziektebeeld te berekenen. Deze duur is in een tabel weergegeven. In 9 gevallen van hersenbloeding werd neurochirurgisch ingegrepen. De duur van deze ziektegevallen is afzonderlijk vermeld (tabel Ve).

Een relatief groot deel der bloedingen: bijna 1/5 van het materiaal, was in hoogstens 24 uur letaal verlopen. Op het eind van ongeveer een halve week van ziek zijn was de helft der patiënten, ± 50%, overleden. Een zeer kortstondig beloop trad in geen der gevallen van verweking op. De gevallen met kortste duur eindigden hier in ongeveer 2 dagen letaal. Op het eind van een halve week van ziek zijn waren toch wel weer ± 20% der patiënten overleden.

Geen der bloedingsgevallen duurde langer dan 4 weken; ongeveer 98% was in maximaal 3 weken letaal geëindigd. Bij de verwekingsgevallen was op het eind van 4 weken ± 86% der patiënten overleden; ± 14%, ongeveer 1/7 der patiënten, was op dat tijdstip nog in leven. De gevallen met een langste beloop duurden ongeveer 8 weken.

Tabel Ve. De duur van het klinische beeld in 86 gevallen van cerebrovasculair accident:

	Hersenbloeding				Hersenverweking	
	aantal		afgerond % van 51 gevallen		aantal	afgerond % van 35 gevallen
	geen operatie	operatie	geen operatie	operatie		
maximaal 24 uur	9	1	17	2	-	-
maximaal 4 dagen	11	5	22	9	7	20
maximaal 1 week	7	2	14	4	13	37
maximaal 2 weken	11	-	22	-	8	23
maximaal 3 weken	3	1	6	2	2	6
maximaal 4 weken	1	-	2	-	-	-
langer dan 4 weken	-	-	-	-	5	14

De heterogeniteit van dit vrij kleine materiaal liet een analyse van de mogelijke invloed van een aantal factoren, als b.v.: leeftijd, hypertensie, neurochirurgische therapie bij de bloedingen, primaire ziektetoestanden, op het ziektebeloop niet toe. Het duidelijkst bleek de betekenis van de ernst van de algemene toestand van de patiënt bij het eerste neurologische onderzoek.

De bloedingsgevallen met een letaal beloop binnen 24 uur hoorden alle tot de kritieke groep C. Zowel bij de bloedingen als bij de verwekingen waren, telkens op één geval na, alle kritieke toestanden op het eind van de 1e ziekteweek reeds letaal geëindigd. Geen dezer gevallen duurde langer dan maximaal 2 weken.

Op dat tijdstip waren nog ± 36% der verwekingspatiënten met een betrekkelijk gunstig toestandsbeeld (groep A) en 16% van hen met een matig ernstig tot ernstig toestandsbeeld (groep B) in leven. Bij de bloedingen waren de percentages respectievelijk ± 33% (groep A) en ± 14% (groep B). Bij de verwekingen hoorden ook alle gevallen met een duur van langer dan 4 weken tot de groepen A en B. Uit bovenstaande cijfers is 't intussen duidelijk, dat ook in deze groepen het grootste deel der patiënten binnen 2 weken stierf.

De klinische en pathologisch-anatomische gegevens van het materiaal (Pathologisch Laboratorium) laten enig inzicht toe in de doodsoorzaken der gevallen.

Vrijwel zeker stierven 35 patiënten met een bloeding en 8 met een verweking aan directe gevolgen van het vaataccident: inklemming van hersenweefsel en/of perforatie van de bloeding in de ventrikels.

In 10 andere gevallen van verweking en 2 van bloeding leken complicaties zoal niet uitsluitend dan toch voornamelijk tot de dood te hebben geleid. In 2 van deze gevallen kwam het tot bacteraemie; in een 3e geval ontstond een massale bloeding uit een ulcus ventriculi. In 7 gevallen van verweking en 1 van bloeding ontstond een min of meer uitgebreide embolie in de pulmonale arteriën na de ontwikkeling van een thrombus in de veneuze geleiders van de benen en/of het kleine bekken. In 1 geval van bloeding kwam een uitgebreide haemorrhagie in de bijnieren tot stand.

In de overblijvende 17 gevallen van verweking en 14 van bloeding is de doodsoorzaak vermoedelijk meer complex geweest en is een uitspraak minder zeker mogelijk. In 4 van deze gevallen ontstonden myocard-infarcten, terwijl in nog 2 gevallen een decompensatio cordis intrad. In al deze gevallen waren er verder bronchopneumonieën; een complicatie, die ondanks gerichte preventie en therapie ook in dit materiaal veelvuldig ontstond. Niet onmogelijk is, dat deze longcomplicaties in een deel der gevallen de belangrijkste doodsoorzaken waren.

Hier horen 5 van de 6 gevallen van verweking bij, die langer dan 4 weken duurden.

SAMENVATTING EN OVERWEGINGEN 109
SUMMARY 114
GERAADPLEEGDE LITERATUUR 118
ENKELE TABELLEN 134

Tabel Ib. 134
Ic. 135
IIIa. 136
IIIb. 137

SAMENVATTING EN OVERWEGINGEN

Dit proefschrift geeft de resultaten weer van een drieledige studie, t.w. een onderzoek van het klinische beeld en van het morfologische substraat van 86 letale gevallen van acuut cerebrovasculair accident en, in samenhang hiermede, een studie der opvattingen van de pathogenese van deze ernstige ziekten.

De klinische gegevens waren afkomstig van de ziektegeschiedenissen van 78 patiënten der Neurologische Kliniek en van 11 patiënten die in de Klinieken voor Inwendige Geneeskunde, Stofwisselingsziekten en Endocrinologie, en Heelkunde werden behandeld. In al deze gevallen was een obductie in het Pathologische Laboratorium der Universiteit verricht. Voor het onderzoek van het pathologische beeld is gebruik gemaakt van de desbetreffende obductieverslagen. Daarnaast werden i.h.b. de cerebra bestudeerd die na de sectie aan het neuropathologisch laboratorium van de Neurologische Kliniek beschikbaar werden gesteld.

Dit materiaal bestond uit 51 gevallen van haemorrhagia cerebri, 35 gevallen van encephalomalacie in het bevloeiingsgebied van een hersenarterie, 1 geval van encephalomalacie (haemorrhagische infarcten) en bloeding bij een thrombose van de sinus sagittalis superior en 2 gevallen van z.g. hemiplegia sine materia.

Het eigenlijke onderzoek werd verricht op de 51 gevallen van hersenbloeding en de 35 gevallen van verweking in het bevloeiingsgebied van een hersenarterie (waaronder 1 geval van encephalomalacie in het grensgebied van belendende bevloeiingsarealen).

In het 1e hoofdstuk werden de 35 gevallen van verweking macroscopisch en histopathologisch met behulp van bepaalde kleurtechnieken (haematoxyline-eosine; mergschede kleuring volgens Klüver en Barrera; gliavezel kleuring volgens Holzer of volgens Mallory) onderzocht.

Opvallend was de veelvuldigheid der verwekingen. In de 35 cerebra waren 43 haarden van recente verweking en 12 oude verwekingsresten, alle encephalomalacische cysten. Veertig der recente haarden lagen in de grote hersenen, 1 in het cerebellum, 1 in de pons, 1 lateraal in de medulla oblongata. Van de verwekingsresten lagen 10 in de grote hersenen, 1 in het cerebellum, 1 in de pons.

Het grootste deel der recente haarden, t.w. 32, d.i. $\pm$ 74%, waren bleke infarcten; de resterende 11, d.i. $\pm$ 26%, waren haemorrhagische infarcten. Een combinatie van bleke en haemorrhagische infarcten is kennelijk ongewoon; zij kwam slechts in één cerebrum voor (S 101) en dan nog onder de vermoedelijke omstandigheid van veneuze stuwing in de hersenstam bij inklemming in de incisura tentorii.

De meest recente haarden lagen in het stroomgebied van een a. cerebri media, t.w. 33, d.i. $\pm$ 77%. In het gebied van een a. cerebri anterior lagen 4 haarden, d.i. $\pm$ 11%. In het areaal van een a. cerebri posterior lagen 2 verwekingen, d.i. $\pm$ 6%. De recente haard in het cerebellum lag in het gebied van een a. cerebelli superior; de laterale verweking in de medulla oblongata ongeveer in het bevloeiingsgebied van een a. cerebelli inferior posterior. De ponshaard lag in het gebied van de a. basilaris. Daarenboven was er een haard in het randgebied van de arealen van een a. cerebri media en de homolaterale aa. cerebri anterior en posterior.

De veelvuldigheid der recente haarden werd veroorzaakt doordat in 7 cerebra, d.i. $\pm$ 20%, méér dan één recente verweking voorkwam.

Het histopathologische onderzoek werd in het randgebied der recente verwekingshaarden en van de verwekingsresten verricht. In vele gevallen bleek een approximatieve schatting van de minimale duur der recente verweking door het onderzoek van de constellatie der reactieve processen mogelijk te zijn. In sommige gevallen waren de anatomische afwijkingen evenwel van latere datum dan de klinische verschijnselen.

In het 2e hoofdstuk werd de ontwikkeling van de pathogenetische opvatting van de encephalomalacie onderzocht. Het macroscopische en histopathologische aspect van het merendeel der verwekingen leiden, tezamen met de vaak aanwezige ernstige lumenafwijkingen in de regionale hersenarterie, tot de gevolgtrekking dat de encephalomalacie een haard van ischaemische necrose in het bevloeiingsgebied van een hersenarterie, in sommige gevallen in het grensgebied van belendende bevloeiingsarealen, is. De

geldigheid van deze conclusie wordt in het dierexperiment bevestigd: door afsluiting van een hersenarterie kunnen histopathologisch identieke haarden in het bevloeiingsgebied worden verkregen.

Het verband tussen de lumenafwijkingen en de verwekingshaarden werd een probleem doordat bij het systematische onderzoek een minder hechte en rechtlijnige samenhang bleek te bestaan dan met de eenvoudige, aanvankelijke opvatting ter zake overeenkomt. Het kan niet meer worden volgehouden dat een ernstige lumenvernauwing of een occlusie van de regionale hersenarterie of van het stamvat, waar de betrokken arterie een tak van is, de enige belangrijke oorzaak der verweking is. Doorslaggevend in dit probleem is de variabiliteit in de omvang en de intensiteit der afwijkingen in de verwekingshaarden bij eenzelfde localisatie en intensiteit der lumenafwijkingen. Met betrekking tot de ernstige lumenafwijkingen in het extracraniële deel der stamvaten leerde het systematische autoptische onderzoek van ongeselecteerd materiaal, dat ernstige stenosen, zelfs vaatocclusies, enkelvoudig of multipel, in een niet onbelangrijk deel bij personen van middelbare of oudere leeftijd voorkwamen zonder dat het daarbij tot cerebrovasculaire accidenten en/of belangrijke encephalomalacieën was gekomen.

Er zijn goede argumenten voor de inbrengst van een tweede pathogenetische factor, t.w. de capaciteit van de collaterale circulatie naar het betrokken bevloeiingsareaal. De anatomische grondslag van deze aanvullende bloedsomloop wordt door het stelsel van anastomosen gelegd dat de aa. carotides en vertebrales en hun vertakkingen, de hersenarteriën, op verschillende niveaux verbindt. Het mechanisme der regulatie van de aanvullende locale circulatie werd door het dierexperiment belicht. De klinische realiteit van de collaterale circulatie wordt door het angiografisch onderzoek aangetoond.

Verondersteld kan worden dat het ischaemische effect van de ernstige lumenafwijkingen in het toevoerende arteriële stelsel van een bevloeiingsgebied mede door de capaciteit van de collaterale circulatie wordt bepaald. In feite zijn er ook aanwijzingen dat een verminderde capaciteit der collaterale circulatie aan de vorming van een verwekingshaard bij kan dragen.

De invoering van deze tweede factor relativeert de pathogenetische betekenis van de lumenafwijkingen in het toevoerende arteriële stelsel van het bevloeiingsgebied, waarin de verweking ligt. Zij veroorzaakt ook accent-verschuiving in de pathogenese doordat het zwaartepunt der opvatting wordt verlegd naar het functionele, haemodynamische effect der lumenafwijkingen in het toevoerende arteriële stelsel van het bevloeiingsgebied en in de vaten, die voor de collaterale circulatie in aanmerking komen. Het is het ongunstige haemodynamische effect van al deze afwijkingen, dat de ischaemische necrose in het bevloeiingsgebied veroorzaakt.

Bij nadere reflexie ontstaat het postulaat van een verband tussen het ongunstige haemodynamische effect der locale vaatwandafwijkingen met het volumen der cerebrale circulatie: het ongunstige haemodynamische effect staat principieel in relatie van omgekeerde evenredigheid tot het volumen der cerebrale circulatie. Alle factoren, die dit volumen reduceren, zijn daardoor potentieel mede van betekenis voor het ontstaan van de verweking.

Dit impliceert de invoering van een derde groep van pathogene factoren. Zij hebben alle dit gemeen, dat zij door vermindering van het volumen der cerebrale circulatie het ongunstige haemodynamische effect der locale vaatwandafwijkingen versterken. Deze factoren kunnen als algemene factoren van de locale, pathologisch-anatomische, factoren worden onderscheiden. Uit het klinische en autoptische onderzoek kan een steun voor deze gedachte worden verkregen. De indruk bestaat n.l. dat de verwekingen meer dan de bloedingen een samenhang met bepaalde (extracerebrale) ziektetoestanden hebben (Hoofdstuk II, tabel IIb).

Ofschoon het geen gegevens verschaft over de locale circulatie in de hersenen, is het onderzoek van het minuten-volume der cerebrale circulatie, juist door de gepostuleerde relatie der verwekingen met het volumen van de bloedsomloop der hersenen, van betekenis voor het begrip van de aard en de werkingswijze der algemene factoren der verweking. Een deel van dit hoofdstuk werd besteed aan de belichting van deze factoren.

Het quantitatieve onderzoek wijst bovendien nog naar een andere potentiële factor: het ziekelijk gestoorde cerebrale metabolisme. Deze stoornissen zijn van betekenis omdat het necrotiserende effect van een locale ischaemie door een gelijktijdig bestaande stoornis van de stofwisseling der hersenen wordt versterkt.

In feite is juist door de belichting van deze algemene factoren i.h.b. een nader inzicht in de genese van de verwekingen, die als complicatie van extracerebrale ziekten ontstaan, mogelijk geworden.

In een schema werden al deze pathogenetische factoren ondergebracht (Hoofdstuk II, schema IIb). Dit schema geeft niet meer weer dan een samenvatting van de factoren, die bij het ontstaan der verwekingen kunnen zijn betrokken. De werkelijke betekenis van deze factoren moet door een gerichte klinische, klinisch-fysiologische en pathologisch-anatomische studie van gevallen van verweking worden onderzocht.

In het 3e hoofdstuk werden de macroscopische en histopathologische aspecten van de haemorrhagia cerebri zowel uit de literatuur als uit het eigen materiaal beschreven. Allereerst werden de verschillen tussen de haemorrhagie en het haemorrhagisch infarct genoemd.

Vrijwel alle bloedingen waren in het eigen materiaal enkelvoudig. Er was één geval van bloeding bij antistollingstherapie waarin naast een grote haemorrhagie multipele kleine bloedinkjes in de grote hersenen voorkwamen. Dit was van de 8 gevallen van bloeding bij antistollingstherapie in het materiaal het enige met meervoudige haemorrhagieën.

De eenmaligheid der bloeding komt ook m.b.t. vroegere haemorrhagieën tot uiting. Er waren slechts 3 gevallen, d.i. ± 6% van het materiaal, met elk nog een okercyste in het cerebrum. Daarnaast waren er 4 hersenen, d.i. ± 8% waarin één of meer verwekingen, op één na alle encephalomalacische cysten, mede aanwezig waren.

Het grootste deel der bloedingen, t.w. 46 of ± 90%, kwam in de grote hersenen voor. In 4 gevallen, d.i. ± 8%, was er een bloeding in de kleine hersenen. Voorts was er één geval van primaire bloeding in de pons.

In de grote hersenen lagen de bloedingen overwegend in de basale ganglia, eventueel ook in de thalamus. In vele gevallen werd ook de omgeving meer of minder ver in de bloeding betrokken. Geheel of vrijwel geheel in de witte stof der grote hersenen lagen 8, d.i. ± 17%, van de bloedingen in de grote hersenen.

Uitbreiding in de homolaterale pedunculi cerebri kwam in bijna 9% van de bloedingen in de grote hersenen voor; in al deze gevallen waren de stamgangliën en de thalamus in de bloeding betrokken. De indruk bestaat dat voor deze voortzetting de grootte der haemorrhagie van minder belang is dan de betrekkelijke mediane oorsprong der bloeding in het complex van de basale kernen.

Perforatie van de bloedingen in de grote hersenen geschiedde in ± 33 gevallen, d.i. ± 72%, in het ventrikel systeem; in 16 gevallen, d.i. ± 34%, door het oppervlak der grote hersenen. Een gecombineerde perforatie was er in 8 gevallen, d.i. ± 17%.

Van de 4 cerebellaire bloedingen was er één in de vermis ontstaan; de haemorrhagie was in beide hemisferen doorgedrongen. De andere 3 lagen vrijwel geheel in één der hemisferen.

Inklemming van hersenweefsel kwam in 38 gevallen, d.i. ± 75%, voor. Alle cerebellaire en de enige ponsbloeding horen hierbij; van de bloedingen in de grote hersenen hadden 30, d.i. ± 65%, tot inklemming geleid. In 9 andere gevallen was er een dubieuze inklemming in de incisura tentorii.

De histopathologische criteria van de benaderende bepaling van de duur der afwijkingen, zoals die bij de encephalomalacieën waren getoetst, bleken ook bij de bloedingen bruikbaar.

Er was één geval waarbij de bloeding zeer vermoedelijk in een haard van oudere verweking was ontstaan.

In het 4e hoofdstuk werden de opvattingen van de pathogenese der bloedingen beschreven. De haemorrhagia cerebri is geen aetiologische en pathogenetische eenheid. Een groot deel der bloedingen, in het eigen materiaal ± 49%, hangt met langdurige hypertensie samen. Er zijn topografische verschillen tussen deze haemorrhagieën en de bloedingen die in een ander verband ontstaan. In het eigen materiaal kwamen alle hypertensie-haemorrhagieën, voorzover zij in de grote hersenen lagen, in het complex van de basale kernen, eventueel mede in de omgeving daarvan, voor.

In verband met de verscheidenheid van oorzakelijke samenhang der bloedingen is een voorlopig aetiologisch schema opgesteld (schema IVb) en werden de bloedingen in het eigen materiaal in dit schema ingepast.

Er is een duidelijke verscheidenheid van opvattingen over het ontstaan der hypertensie-bloedingen. Gezien de betrekkelijke eenvormigheid van het pathologisch-anatomisch substraat, is dit opvallend. Een belangrijke reden komt uit het aspect van het morfologische substraat voort, dat practisch geen informatie verschaft over de oorsprongsplaats der haemorrhagie. Alle opvatting moet dan ook worden afgeleid, hetzij uit het aspect van de bloedingsrand, hetzij uit de gegevens van de vaatafwijkingen in overeenkomstige weefselstructuren in de andere hemisfeer, eventueel in de andere helft van de hersenstam.

Het kernpunt der verschillen ligt in de opvatting van de wijze waarop de bloeding zou zijn ontstaan: hetzij per rhexin uit een beschadigde arterie, hetzij diapédetisch uit de periferie van een arteriële vaatboom, d.i. het complex van praecapillairen, capillairen en, vooral, kleine venen. In samenhang met de laatste opvatting zijn onderstellingen over een praedisponerende beschadiging dier vaten in het kader van locaal weefselversterf (door de meeste auteurs op basis van ischaemie gedacht) ontstaan. Extreem zijn die opvattingen die stellen dat vasomotore afwijkingen een toereikende oorzaak voor de vaatwandbeschadigingen zijn.

Van al deze opvattingen is in schema IVa een overzicht gegeven.

Uit het eigen onderzoek lijkt het weinig waarschijnlijk dat de hypertensie-bloeding veel met de encephalomalacie gemeen heeft. Er waren opvallende klinische en pathologische verschillen. Pathologisch-anatomisch was er een verschil in veelvuldigheid (ook met betrekking tot vroegere vaataccidenten), topografie en morfologie der substraten. Overgangsvormen tussen haemorrhagische infarcten en bloedingen kwamen niet voor en combinaties van bloedingen en infarcten waren, m.u.v. 1 geval van bloeding in een oudere verweking (en van het geval van thrombose van de sinus sagittalis superior), afwezig. Het morfologisch aspect der bloedingen (histopathologisch: compressieverschijnselen in de rand der bloedingen), en de veelvuldigheid van inklemming van hersenweefsel en van perforatie der haemorrhagieën ondersteunt en bovendien de gedachte dat de bloeding mechanisch geweld bewerkstelligt.

Deze gegevens begunstigen de opvatting dat de hypertensie-bloeding vermoedelijk door ruptuur van een beschadigde arterie ontstaat. De door HILLER en ZÜLCH ontwikkelde opvattingen lijken verantwoord. Zij hebben echter voornamelijk betrekking op de hypertensie-bloedingen die in de basale ganglia der grote hersenen ontstaan.

De bloedingen, die door een andere oorzaak ontstaan, worden vermoedelijk voor een belangrijk deel door een ruptuur van vaatanomalieën of van ziekelijk veranderde vaten veroorzaakt. Ook hier zijn vele vraagstukken nog niet opgelost.

In het 5e hoofdstuk werd een analyse verricht van het klinische beeld der eigen gevallen. De frequenties waarin belangrijke anamnestische en klinische gegevens voorkwamen, werden in een tabel samengevat (tabel Vc).

Ook in dit materiaal bleek dat de differentiële diagnostiek tussen bloedingen en verwekingen minder eenvoudig is dan vaak nog wordt voorgesteld. Pathognostische symptomen zijn weinig frequent. De differentiële diagnose moet worden opgebouwd uit verschijnselen die voor de bloeding of voor de verweking in meer of mindere mate aanwijzend zijn. Het totaal van deze verschijnselen in het ziektebeeld van de patiënt bepaalt de mate van zekerheid der differentiatie. Indien het onderzoek slechts beperkt mogelijk is en/of anamnestische gegevens ontbreken, kan de differentiatie vrijwel onuitvoerbaar zijn. In dit verband is het onderzoek van de liquor cerebrospinalis van grote betekenis, al is het niet doorslaggevend. Xanthochromie kan bij het haemorrhagisch infarct worden gevonden en in een vroege fase van sommige bloedingen kan de liquor kleurloos zijn (± 9% der onderzochte bloedingsgevallen in het eigen materiaal).

Voor de differentiatie kan in sommige gevallen ook nog gebruik worden gemaakt van de localisatie der uit de neurologische defecten gepostuleerde haarden en van de ziektetoestanden waar het cerebrovasculaire accident als complicatie bij voorkwam.

Tenslotte werden de doodsoorzaken belicht.

Bij deze eerste terreinverkenning bleek dat de gebruikelijke wijze van klinische en pathologisch-anatomische registratie der gevallen niet toereikend is voor een meer dan grove schets van het ontstaan en het beloop der verschillende gevallen. Vele vragen blijven open,die bij een gerichte observatie wellicht te beantwoorden waren geweest.

De huidige pathogenetische opvattingen zijn op menig punt meer of minder speculatief. Zij blijven dit zolang de klinische en autoptische bewerking der gevallen niet gericht is op de registratie der facta, die in het kader dier opvattingen significant zijn. Uit deze opvattingen zijn intussen de schemata van zulk een methodisch gerichte studie van de (voorlopig) belangrijke pathologisch-anatomische, pathofysiologische en biochemische aspecten der ziektebeelden op te stellen. Op deze wijze kan een systematische vergroting der feitelijke kennis tot stand komen waaraan die opvattingen moeten worden getoetst.

De meest zekere realisatie van zulk een systematische studie komt uit het onderzoek voort,dat aan het ziekbed, in het laboratorium en bij de obductie wordt verricht door werkgroepen van klinici, klinisch-fysiologen, biochemici en patholoog-anatomen. Bij een uniforme werkwijze van zulke werkgroepen is de oogst van statistisch bewerkbaar materiaal in een redelijke tijdspanne te verwachten.

Het is weinig zinvol hier in de détails van methodiek en organisatie te gaan treden. Hetgeen in dit opzicht realiseerbaar is, zal evenwel moeten worden verwerkelijkt. Wellicht blijkt ook hier straks zulk een eerste stap de moeilijkste te zijn geweest.

SUMMARY

This thesis is a report on the clinical picture of a series of letal cerebrovascular accidents and on the morphological features of the cerebral lesions found at autopsy. It moreover delineates some recent trends in the views on the pathogenesis of the two main morphological substrates: the cerebral infarct and the large cerebral hemorrhage.

The material available consisted of 51 cases of cerebral hemorrhage, 35 cases of cerebral infarct due in all probability to local arterial circulatory insufficiency, 1 case of cerebral hemorrhagic infarction due to thrombosis of the superior sagittal sinus and 2 cases of a cerebrovascular accident without macroscopic local cerebral defect: items of the so-called hemiplegia sine materia.

A routine-autopsy was performed in all of these cases by the staff of the Department of Pathology of the State University of Leyden (head: Prof. Dr. Th. G. van Rijssel). The reports on these autopsies were used in this study. The cerebral lesions were examined once more at the neuropathological laboratory of the Department of Neurology. This report is mainly concerned with the clinical and pathological aspects of the 51 cases of large cerebral hemorrhage and of the 35 cases of cerebral infarct due to local arterial circulatory insufficiency.

In the first chapter a description is given of the macroscopical aspect of the cerebral lesions in the 35 cases of cerebral infarction.

A main feature of this series is the multiplicity of the lesions. In the 35 brains 43 recent infarcts and 12 old encephalomalacic cysts were found. Forty of the recent lesions were located in a cerebral hemisphere, one in a cerebellar hemisphere, one in the pons Varoli, another one in the lateral half of the medulla oblongata.

Ten of the encephalomalacic cysts were located in a cerebral hemisphere, one in a cerebellar hemisphere, and one in the pons.

The multiplicity of the recent lesions is to be attributed to an apparently simultaneous origin of the infarcts in 7 cerebra, i.e. 20% of this series.

The greater part of the recent lesions, viz. 32 ($\pm$ 74%) was of the ischaemic type; the remaining 11 ($\pm$ 26%) were hemorrhagic infarcts.

The majority of the recent infarcts was situated in the area of distribution of a middle cerebral artery (33, i.e. $\pm$ 77%); 4 were in the area of an anterior cerebral artery, and 2 in the area of a posterior cerebral artery. The cerebellar infarct was found in the area of a superior cerebellar artery; the lateral infarct in the medulla covered approximately the area of a posterior inferior cerebellar artery.

The most conspicious part of the marginal zone of the infarcts was studied histologically (staining-techniques: haematoxyline and eosine, Klüver and Barrera's myeline stain; Holzer's or Mallory's glial stains). This border area was studied entirely at the maximal surface area of the encephalomalacic cysts. The various reparative processes in these areas differ in duration. In most cases of recent infarct it is possible to make an approximate estimation for the duration of the cerebral lesion by studying the constellation of these processes. Sometimes, however, this method fails as in the case of the lateral infarct in the medulla. The histopathological features of the border area suggested, in this case, a shorter duration of the fatal accident than did the clinical symptoms.

In the second chapter a survey of the opinions concerning the origin of the infarcts caused by a local arterial circulatory insufficiency is given. It is well-known nowadays that the occlusion or narrowing of the lumen of the cerebral artery, in the territory of which the lesion is situated, is not the sole causative agent. A systematic investigation evidences a lack of correlation between the vascular and the cerebral lesions.

In this series 15 large, recent infarcts, mostly no more than a few days of duration, were encountered in the territory of the middle cerebral artery. At routine-autopsy no more than 8 occlusions were found, either in the parts of the carotids exposed or in the middle cerebral arteries. In 2 of the negative cases carotid angiography had been performed clinically, exposing the distal part of the common carotid concerned as well as the territories of the internal carotid and its main branches. Both failed to

reveal an appreciable vascular lesion, thus indicating that at least in 25% of these negative cases an occlusion could not be demonstrated, though the study was fairly complete.

This lack of correlation is corroborated by the general experience about the difference between the size of the infarcts and the intensity and localization of the vascular obstruction. Evidently a great variety of effects may be expected with a given localization and size of vascular pathology, it even being possible that a complete obstruction is not accompanied by a local cerebral lesion. This is once more emphasized by the results of systematic investigation of the pathology of the carotid and vertebral arteries and their cerebral vessels in unselected material. Examination of these vessels at the autopsy of persons who died at middle or higher age revealed a rather considerable percentage of severe obstructions, whatever the cause of death. Often these impediments neither were accompanied by cerebral lesions, nor had a cerebrovascular accident been reported in the previous clinical history of the patients.

The addition of a second etiologic factor: the capacity of the local collateral arterial circulation, is justified by solid anatomical, experimental and clinical (arteriography) arguments. Experimentally some mechanisms concerning the regulation of this replenishing blood supply were exposed. The idea that a diminished capacity to develop a collateral blood flow may participate in the genesis of infarcts has been made acceptable by pathological research.

The taking in account of this reduced capacity accentuates the functional consequences of the vascular pathology. It is a local hemodynamic crisis, caused by the lesions of the arteries of both the main and the collateral supply, that lies at the root of the infarcts. It may be postulated that this functional consequence of the vascular lesions is related to the volume of the cerebral blood flow. A reversed proportional relation is likely: the lesser the volume of cerebral blood flow, the greater the seriousness of the functional consequence (the hemodynamic crisis) of the local vascular lesions. Clinical experience supports this supposition in so far that in many a case extracerebral factors seem to be involved as well.

In this way a new group of etiologic factors is introduced, having in common that they may contribute to the local cerebral crisis by their deteriorating effect on the volume of cerebral blood flow. These factors are to be distinguished as general, extracerebral factors.

The quantitative methods of defining the volume of the cerebral blood flow, introduced by KETY and SCHMIDT and other investigators, may be of use in indicating such general factors. Owing to these methods useful information on some potentially important data already is available. These methods moreover indicate another potentially important factor: disordered cerebral metabolism. With the aid of these data a hypothetical representation of etiological factors is presented in this chapter (diagram IIb).

In the third chapter a description is given of the macroscopical and histopathological features of the 51 cases of cerebral hemorrhage in this series. Nearly all of these hemorrhages were singular. In one cerebrum multiple petechial bleedings in the cerebral hemisphere accompanied a large striatal hemorrhage. This was the only one of 8 cases of cerebral hemorrhage arisen during anticoagulative therapy in which multiple bleedings were found. In 3 cerebra the remnants (cysts) of an older bleeding were found next to a recent large hemorrhage. Encephalomalacic cysts were found in 4 other brains.

The greater part of these recent hemorrhages, 36 or $\pm$ 90% of this series, occurred in a cerebral hemisphere. In 4 cases, $\pm$ 8%, a bleeding in the cerebellum was found, one of them starting in all likelihood in the vermis. There further was one case of primary pontine hemorrhage. In the cerebral hemispheres the hemorrhages were predominantly located in the basal ganglia, the thalamus sometimes being included. In many a case the bleeding extended into the adjacent white matter of the hemisphere. Eight of the hemorrhages in a cerebral hemisphere, $\pm$ 17% of the cerebral bleedings, were entirely or nearly entirely situated within the white matter of the hemisphere.

Extension of the bleeding into the cerebral peduncle occurred in approximately 9% of all hemorrhages in a cerebral hemisphere. In all these hemorrhages the thalamus was involved. Possibly this peduncular extension is promoted by an origin of the hemorrhage in the medial parts of the basal ganglia.

Perforation into the ventricular system occurred in 33, approx. 77%, of the hemorrhages in a cerebral hemisphere; perforation into the subarachnoid space in 16, approx. 34%. A perforation in both of them was seen in 8, approx. 17%, of these bleedings.

Cerebral herniation, either tentorial or in the foramen magnum (eventually in both apertures) occurred in 38 cases of this series, i.e. in approx. 75%. All cerebellar bleedings and the pontine one belong to this group. In thirty of the cases of hemorrhage in a cerebral hemisphere the brain showed signs of herniation; in 9 other ones these signs were not irrefutable.

The duration of the recent hemorrhages could be estimated approximatively by means of the histopathological criteria that were useful with the infarcts. There presumably was one case of hemorrhage connected with an older infarct.

In the fourth chapter the ideas concerning the etiology and pathogenesis of the cerebral hemorrhage were discussed. Cerebral bleeding may arise from a variety of causes. An outline of its etiology is presented (diagram IVb). The hemorrhages in this series were classified accordingly (table IVa). A great part is to be attributed to arterial hypertension of long duration. Twenty five of the bleedings in this series, $\pm$ 49%, could be related to this etiology. Twenty-one of them were situated in the cerebrum, 3 in the cerebellum and one in the pons Varoli. According to literature there is in the cerebrum a difference in localization between hypertensive and non-hypertensive bleedings, the former ones being predominently situated in the basal ganglia and their surroundings. In this series the hypertensive bleedings in the cerebrum were exclusively found in these regions.

There is a great variety of opinions concerning the genesis of the hypertensive bleeding. As the focus of origin of the hemorrhage usually is destroyed in such a way that there remains no pathological evidence, such a variety is explicable. Any conception has to be derived either from the features of the border regions (which are not specific) or from the vascular lesions in the basal ganglia of the other cerebral hemisphere.

An outline of these conceptions is given in diagram IVa. A controversy is principally concerned with the mechanism of the hemorrhage: either by vascular rupture or by diapedesis. Connected with these ideas are diversities of a second order. They are concerned with the significance and mechanism of preliminary local vascular and cerebral lesions, with the localization of the focus of origin of the bleeding: either in the artery or in the connecting capillars and venules, and whether the bleeding is single or multiple in origin.

It is generally presumed that the cause of a bleeding in cases of non-hypertensive hemorrhage is the rupture of the vessel wall in a part of a vascular anomaly or in a diseased artery. In some cases this etiology could be evidenced.

In the last part of this chapter the pathology of the cerebral haematoma is reviewed. The clinical and pathological features of these bleedings are discussed. Part of these hemorrhages also is to be correlated with arterial hypertension of long duration. The histopathological picture does not advocate a specific etiology.

In the fifth chapter the history, clinical picture and course of the cases in this series were analyzed. The frequency of important data from the history and the clinical examination of the cases with a bleeding and with encephalomalacia were compared with each other (table Vc). In this series too the clinical differentiation between haemorrhagia and encephalomalacia turned out to be less plain than still is presumed more than once in literature. Most symptoms were encountered in both the cases of haemorrhagia and of encephalomalacia, though in a different frequency. There seem to be very few pathognostic signs and they are distinctly rare at that. In this series a peracute onset of the clinical symptoms, a low body temperature, so-called cerebellar fits, a bloody spinal fluid and signs of a shift of the affected hemisphere to the contralateral side indicated bleeding unequivocally whereas multiple previous cerebral vascular accidents occurred exclusively in patients with an encephalomalacia. The frequency of these signs, however, was rather low (bloody spinal fluid being excepted).

Mostly the clinical differentiation has to be made from a number of equivocal data that are more or less indicative for either a bleeding or an encephalomalacia. The complex of data with a higher frequency in case of bleeding indicates a hemorrhage with more or less security and the reverse applies to the diagnosis encephalomalacia. In this connexion examination of the cerebrospinal fluid actually is indispensable. It is, however, not conclusive as xanthochromia may be encountered in some cases of encephalomalacia and, on the other side, a colourless fluid may be found early in some cases of haemorr-

hagia (in this series in about 9% of cases with examination of the cerebrospinal fluid).

Finally the cause of death was analyzed. In about 40% of all cases of this series death occurred as the direct consequence of either the bleeding or the encephalomalacia (cerebral herniation, ventricular perforation). In about 12% the patient died from either a previous disease (of which the cerebrovascular accident was a complication) or from a complication of the accident. In the remaining part the cause of death was more complex, both the cerebral accident and complications presumably contributing to the fatal course.

Geraadpleegde literatuur:

ABBIE, A.A.: The morphology of the forebrain arteries with special references to the evolution of the basal ganglia. J. Anat. (Lond.) 1934, 68: 433-470.

ABOTT, W.D.: Intracerebral clot complicating eclampsia without convulsions. J. Amer. med. Ass. 1941, 117: 1439-1440.

ADAMS, R.D., VAN DER EECKEN, H.M.: Vascular diseases of the brain. Ann. Rev. Med. 1953, 4: 213-249.

ADAMS, R.D.: Mechanisms of apoplexy as determined by clinical and pathological correlation. J. Neuropath. 1954, 13: 1-13.

ADAMS, R.D.: TORVIK, A., FISHER, C.M.: Progressing stroke, pathogenesis. In: Cerebral vascular diseases, third conference. Princeton, New Jersey. C.H. Millikan c.s. red. 1961, 133-150. Uitg.: Grune & Stratton, New York etc.

ADAMS, R.D., FISHER, C.M.: Pathology of cerebral arterial occlusion. In: Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease. W.S. Fields, red. 1961, 126-140. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield-Illinois, U.S.A.

ALAJOUANINE, Th., THUREL, R.: La pathologie de la circulation cérébrale. Rev. neurol. (Paris) 1936, 65 II: 1276-1358.

ALAJOUANINE, Th., THUREL, R., HORNET, Th.: Contribution à l'étude des hémorrhagies cérébrales. Rev. Neurol. (Paris) 1936, 65 II, 1388-1400.

ALAJOUANINE, Th., CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F.: Physiopathologie du ramollissement cérébral. Schweiz. med. Wschr. 1959, 89: 215-217.

ALAJOUANINE, Th., BERTRAND, I., CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., CAMBICO, J., GAUTIER, J.C.: Les nécroses ischaemiques dans les obstructions bilaterales de la carotide interne. Rev. neurol. (Paris) 1960, 102: 113-129.

ALAJOUANINE, Th., LHERMITTE, F., GAUTIER, J.C.: Transient cerebral ischemia in atherosclerosis. Neurology 1060, 10: 906-914.

ALAJOUANINE, Th., LHERMITTE, F., GAUTIER, J.C.: Problèmes posés par les accidents ischaemiques cérébraux au cours de l'athérosclerose. Int. J. Neurology, 1960, 1: 111-117.

ALAJOUANINE, Th., CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., GAUTIER, J.C.: Les anastomoses des artères cérébrales, Sem. Hôp. Paris 1961, 35: 175-183.

ALAJOUANINE, Th., CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., CAMBIER, J.: Factors inducing ischaemic cerebrovascular accidents in arteriosclerosis. In: Cerebral Anoxia and the electro-encephalogram, H. Gastaut en J.S. Meyer, red. 1961, 172-180. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield-Illinois, U.S.A.

ALMAN, R.W., FAZEKAS, J.F.: Disparity between low cerebral blood flow and clinical signs of cerebral ischemia. Neurology 1957, 7: 555-558.

ALPERS, B.J., BERRY, R.G., PADDISON, R.M.: Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1959, 81: 409-418.

ANDREYEV, L.A.: Functional changes in the brain of the dog after reduction of cerebral blood supply. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1935, 34: 481-507.

ANTINNEN, E.: On the pathogenesis of infarction apoplexy. Acta Psychiat. (Kbh.) Suppl. 150, 1961: 13-21.

ARING, Ch.D., MERRITT, H.H.: Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis. Arch. intern. Med. 1935, 56: 435-456.

ARING, Ch.D.: Vascular diseases of the nervous system. Brain 1945, 68: 28-55.

ASCHOFF, L.: Über die apoplektischen Gehirnblutungen. Med. Klin. 1933, 29: 933-936.

ASK-UPMARK, E.: The carotid sinus and the cerebral circulation. Acta Psychiat. (Kbh.) Suppl. 6, 1935: 1-374.

AVMAN, A., BERING, E. Jr.: A plastic model for the study of pressure changes in the circle of Willis and mayor cerebral arteries following arterial occlusion. J. Neurosurg. 1961, 18: 360-365.

BAER, H.: Apoplexie and Hypertonie. Frankfurt. Z. Path. 1924, 30: 128-143.

BAGLEY, Ch.: Spontaneous cerebral hemorrhage. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1932. 27: 1133-1174.

BAKAY, L., SWEET, W.H.: Cervical and intracranial intra-arterial pressures with and without vascular occlusions. Surg. Gynec. Obstet. 1952, 95: 67-75.

BAKAY, L., SWEET, W.H.: Intra-arterial pressures in the neck and brain. Late changes after carotid closure; acute measurements after vertebral closure. J. Neurosurg. 1953, 10: 91–106.

BAKER, A.B.: Structure of the small cerebral arteries and their changes with age. Amer. J. Path. 1937, 13: 453–461.

BAKER, A.B., IANNONE, A.: Cerebrovascular disease. I: The larger arteries of the circle of Willis. Neurology 1959, 9: 321–332.

BAKER, A.B., IANNONE, A.: Cerebrovascular disease. II: The smaller intracerebral arteries. Neurology 1959, 9: 391–396.

BAKER, A.B., IANNONE, A.: Cerebrovascular disease. III: The intracerebral arterioles. Neurology 1959, 9: 441–446.

BAKER, A.B., IANNONE, A.: Cerebrovascular disease. VII: A study of etiologic mechanisms. Neurology 1961, 11, nr. 4, part. 2: 23–31.

BAKER, A.B., DAHL, E., SANDLER, B.: Cerebrovascular disease: Etiologic factors in cerebral infarction. Neurology 1963, 13: 445–454.

BAKER, R.N., BROWARD, J.A., FANG, H.C., FISHER, C.M., GROCH, S.N., HEYMAN, A., KARP, H.R., Mc DEVITT, E., SCHEINBERG, P., SCHWARTZ, W., TOOLE, J.F.: Anticoagulant therapy in cerebral infarction. Neurology 1962, 12: 823–835.

BAPTISTA, A.G.: Studies on the arteries of the brain. I: Circle of Willis: Morphologic features. Acta Neurol. (Kbh.) 1964, 40: 398–414.

BAUER, R.B., SHEEHAN, S., WECHSLER, N., MEYER, J.S.: Arteriographic study of sites, incidence and treatment of arteriosclerotic cerebrovascular lesions. Neurology 1962, 12: 698–711.

BEAN, W.B., FLAMM, G.W., SAPADIN, A.: Hemiplegia attending acute myocardial infarction. Amer. J. Med. 1949, 7: 765–771.

BEATTIE, J.M., DICKSON, W.E.C.: A textbook of pathology, sect. VIII: Circulatory disturbances of the neuraxis. 1948, 1185–1206. Uitg. W. Heinemann, London.

BEDFORD, P.D.: Discussie van: Intracranial hemorrhage, diagnosis and treatment. Proc. Roy. Soc. Med. 1958, 51: 209–213.

BEEVOR, C.R.E.: The cerebral arterial supply. Brain 1907, 30: 403–425.

BEHREND, A., RIGGS, H.A.: Cerebral complications following surgical operation. Prevention and Treatment. Amer. J. Surg. 1941, 53: 296–299.

BEITZKE, H.: Die Rolle der kleinen Aneurysmen bei der Massenblutungen des Gehirns. Zbl. allg. Path. path. Anat. 1937, 66: 354.

van den BERG, R.: Contribution à l'étude de la pathogénie de l'hématome intracérébral spontané. Acta Neurol. Psychiat. Belg. 1960, 60: 312–319.

van den BERG, R.: Einige Besonderheiten der intrazebralen Gefässanordnung. Zbl. Neurochir. 1965, 25: 180–197.

BERNSMEIER, A.: Zur quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung am Menschen. Verh. dtschr. Ges. Kreislforsch. 1953, 19: 88–93.

BERNSMEIER, A.: SIEMONS, K.: Hirndruck und Hirndurchblutung. Klin. Wschr. 2953, 31-I: 166–169.

BERNSMEIER, A., BLÖMER, H., SCHIMMLER, W.: Zerebrale Komplikationen beim chronischen Cor Pulmonale. Verh. dtsch. Ges. Kreislforsch. 1955, 21: 365–370.

BERNSMEIER, A., GOTTSTEIN, U.: Die Sauerstoffaufnahme des Menschlichen Gehirns unter Phenothiacinen, Barbituraten und in der Ischaemie. Pflügers Arch. ges. Physiol. 1956, 263: 102–108.

BERNSMEIER, A., GOTTSTEIN, U.: Hirndurchblutung und Alter. Verh. dtsch. Ges. Kreislforsch. 1958, 24: 248–258.

BERNSMEIER, A.: Differentialdiagnose der Zirkulationsstörungen des Gehirns, der Meningen und des Rückenmarks. In: G. BODECHTEL: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, 1963, 165–332. Uitg. G. Thieme, Stuttgart.

BERNSMEIER, A., GOTTSTEIN, U., RUDOLPH, W.: Herzkrankheiten als Ursache zerebraler Zirkulationsstörungen. Dtsch. Med. Wschr. 1964, 89: 712–718.

BERNSMEIER, A.: Pathogenese und Therapie cerebraler Zirkulationsstörungen. In: Boerhaave cursus: Aanwinsten van het klinische onderzoek van het zenuwstelsel. W. Kramer, red. 1964-II: 104–128.

BERRY, R.G.: Discussie van: "Collateral circulation of the brain". Neurology 1961, 11, nr. 4, part 2: 20-22.

BESSMAN, A.N., ALMAN, R.W., FAZEKAS, J.: Effect of acute hypotension on cerebral hemodynamics and metabolism of elderly patients. Arch. intern. Med. 1952, 89: 893-898.

BETEMA, E., SCHEINBERG, P., REINMUTH, O.M., SHAFEY, S., SHIMOYO, S.: Simultaneous bilateral cerebral blood flow and metaboslim with arteriographic correlation in unilateral brain infarction or haemorrhage. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1965, 28: 335-343.

BIEMOND, A.: Hersenziekten. Diagnostiek en therapie. 1961: 437-497. Uitg. Erven F.Bohn, Haarlem.

BLACKWOOD, W.: Vascular disease of the central nervous system. In: Neuropathology. Greenfield, J.G. red. 1958: 67-131. Uitg.: E. Arnold Ltd. London.

BODECHTEL, G.: Zur Klinik der zerebralen Kreislaufstörungen (mit besonderer Berücksichtigung ihrer kardialen Genese). Verh. dtschr. Ges. Kreislforsch. 1953, 19: 109-130.

BODECHTEL, G.: Die Hirndurchblutung bei inneren Krankheiten. Münch. med. Wschr. 1954, 96: 507-510.

BÖHNE, C.: Beitrage zum Problem der apoplektischen Hirnblutung. Beitr. path. Anat. 1927, 78: 260-282.

BÖHNE, C.: Kompakte apoplektische Hirnblutung und hämorrhagische Hirnerweichung. Z. klin. Med. 1931, 117: 31-54.

BÖHNE, C.: Über die Bedeutung der Hirnerweichung in der Pathogenese der kompakten apoplektischen Hirnblutung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1931, 137: 610-620.

BOLDREY, E., MAASS, L., MILLER, E.: The role of atlantoid compression in the etiology of internal carotid thrombosis, J. Neurosurg. 1956, 13: 127-139.

BOUMAN, L.: Hemorrhage of the brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1931, I: 255-272.

BRAIN, R.B.: Order and disorder in the cerebral circulation Lancet, 1957, 273. - I: 857-863.

BRICE, J.G., DOWSETT, D.J., LOWE, R.D.: Haemodynamic effects of carotid artery stenosis. Brit. med. J. 1964 - II: 1363-1366.

BRICE, J.G., DOWSETT, D.J., LOWE, R.D.: The effect of constriction on carotid blood flow and pressure gradient. Lancet 1964 - I: 84-85.

BROBEIL, A., HARTER, O., HERRMANN, E., KRAMER, K.: Vergleichende Untersuchung über das Arteriogramm der Hirngefässe und der Gehirndurchblutung beim Menschen nach Kety und Schmidt. Klin. Wschr. 1954, 32: 1030-1037.

BUCKLEY, P.J., Mc. DOWELL, J., KINNEY, J.M.: Hematoma of the brain. New Engl. J. Med. 1941, 224: 716-722.

BULL, J.W.D.: Radiology of strokes. In: Scientific aspects of neurology. 1961. H. Garland, red.: 177-188. Uitg.: E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh etc.

CAMERER, J.: Untersuchungen über die postmortalen Veränderungen am Zentralnervensystem, insbesondere an den Ganglienzellen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1943, 176: 596-635.

CARTER, A.B.: Cerebral infarction. 1964. Uitg.: Pergamon Press, Oxford.

CASTAIGNE, P., Lhermitte, F., GAUTHIER, J.C.: Rôle des lésions artérielles dans les accidents ischaemiques cérébraux de l'athérosclérose. Revue Neurol. (Paris) 1965, 113: 5-32.

CHARCOT, J., BOUCHARD, Ch.: Nouvelles recherches sur la pathogénie de l'hémorrhagie cérébrale. Arch. physiol. 1868, I: 110-127, 643-665, 725-734.

CHIARI, H.: Über das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteriitis chronica deformans. Zbl. allg, Path. path. Anat. 1906, 16: 326-330.

CLARKE, E., HARRISON, C.V.: Bilateral carotid artery obstruction. Neurology 1956, 705-715.

CHOI, S., Sh., CRAMPTON, A.: Atherosclerosis of arteries of the neck. Arch. Path. (Chicago) 1961, 72: 379-385.

COBB, S.: The cerebral circulation, XIII: The question of "end arteries" of the brain and the mechanism of infarction. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1931, 25, I: 270-280.

COBB, S., HUBBARD, J.P.: Cerebral Hemorrhage from venous and capillary stasis. Am. J. med. Sci. 1929, 178: 693-709.

COHEN, M.M.: Cerebrovascular accidents. Arch. Path. (Chicago) 1955, 60: 296-307.

COLE, S.L., SUGARMAN, J.N.: Cerebral manifestations of acute myocardial infarction. Am. J. Med. Sci. 1952, 223: 35-40.

CONE, W., BARRERA, S.E. : The brain and the cerebrospinal fluid in acute aseptic cerebral embolism. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1931, 25, I: 522-547.

COOk, A.W., PLAUT, M., BROWDER, J.: Spontaneous intracerebral hemorrhage. Arch. Neurol. (Chicago) 1965, 13: 25-29.

CORDAY, E., ROTHENBERG, S.F., PUTNAM, T.J.: Cerebral Vascular insufficiency. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1953, 69: 551-570.

COURVILLE, C.B.: Morphology of small vascular malformations of the brain. J. Neuropath. 1963, 22: 273-284.

Mc. CRAIG, W., ADSON, A.W.: Spontaneous intracerebral hemorrhage. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1936, 35: 701-716.

CRAWFORD, J.V., RUSSELL, D.S.: Cryptic arteriovenous and venous haemartomas of the brain. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1956, 19: 1-11.

CRAWFORD, F., CROMPTON, M.R.: The pathology of strokes. In: J. Marshall: The management of cerebrovascular disease. 1965. Uitg.: J. & A. Churchill Ltd., London.

DALAL, P.M., SHAH, P.M., SHETH, S.C.: Cerebral embolism. Lancet 1965, I: 61-64.

DALSGAARD-NIELSEN, T.: Survey of 1000 cases of apoplexia cerebri. Acta psychiat. (Kbh.) 1955, 30: 169-185.

DALSGAARD-NIELSEN, T.: Some clinical experience in the treatment of cerebral apoplexy (1000 cases). Acta psych. (Kbh.) 1956, Suppl. 108: 101-120.

DAVID, M., HÉCAEN, H.: Nouvelle contribution à l'étude clinique et thérapeutique des hématomes intracérébraux spontanés. Presse Méd. 1945, 53: 371-372.

DAVID, M.J., KLINTWORTH, G.K., FRIEDBERG, S.J., DILLON, M.: Fatal atheromatous cerebral embolism associated with bright plaques in the retinal arteries. Neurology 1963, 13: 708-713.

DECKER, K., NAGEL, H.: Gefässverschlüsse im Carotis- und Vertebralisgebiet. Mschr. Psychiat. Neurol. 1953, 126, 365-377.

DEELMAN, H.T.: Étude expérimentale de l'hémorrhagie cérébrale. Ann. Anat. path. méd. chir. 1933, 10: 977-994.

DEELMAN, H.T.: Leerboek der pathologische anatomie 1940: 1091-1105. Uitg. Erven F. Bohn N.V.

DELACHAUX, A.: L'ictus apoplectique, problemes de gérontologie. Schweiz. med. Wschr. 1959, 89: 223-227.

DENNY-BROWN, D.: The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of "vasospasms". Med. Clin. N. Amer. 1951, 35: 1457-1474.

DENNY-BROWN, D.: Recurrent cerebrovascular episodes. Arch. Neurol. (Chicago) 1960, 2: 194-210.

DIAMOND, I.B.: Leukemic changes in the brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1934, 32: 118-142.

DICKINSON, C.J., THOMSON, A.D.: A postmortem study of the main cerebral arteries with special reference to the cause of strokes. Clin. Sci. 1961, 20: 131-142.

DISNDALE, H.B.: Spontaneous hemorrhage in the posterior fossa. Arch. Neurol. (Chicago) 1964, 10: 200-217.

DONIGER, D.E.: Bilateral complete carotid and basilar artery occlusion in a patient with minimal deficit. Neurology, 1963, 13: 673-678.

DOOLEY, D.M., PERLMUTTER, I.: Spontaneous intracranial haematomas in patients receiving anti-coagulation therapy. J. Amer. Med. Ass. 1964, 187: 396-398.

DOZZI, D.L.: Unsuspected coronary thrombosis in patients with hemiplegia. Ann. int. Med. 1939, 12: 1990-1995.

DOZZI, D.L.: Certain factors governing the incidence of cerebrovascular crises. Am. J. med. Sci, 1940, 200: 259-264.

DUFFY, Ph.E., JACOBS, G.B.: Clinical and pathologic findings in vertebral artery thrombosis. Neurology, 1958, 8: 862-869.

ECKER, A.D., DEREN, M.: Apoplexy apparently precipitated by low blood pressure. Amer. J. Med. Sci. 1944, 201: 415-419.

van der EECKEN, H.M., ADAMS, R.D.: The anatomy and functional significance of the meningeal arterial anastomoses of the human brain. J. Neuropath. 1953, 12: 132-157.

van der EECKEN, H.M.: Discussie van: "Collateral circulation of the brain". Neurology 1961, 11, nr. 4, part. 2: 16-19.

EIKEN, M.: Angiographic findings in cases of "stroke". Acta Neurol. (Kbh.) 1961, 33, suppl. 150: 120-129.

ELKINGTON, J. St.: Cerebral vascular accidents unassociated with cardiovascular disease. Lancet 1935, I: 6-11.

EMBLEM, L.: Apoplexy. Acta Neurol. (Kbh.) 1961, 33, suppl. 150: 22-32.

EPPINGER, H.: Pathogenesis (Histiogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschliesslich des Aneurysma equi verminosum. Arch. klin. Chir. 25, 1887, suppl.: 1-563.

EPPINGER, H.: Die miliaren Hirnarterie-aneurysmen. Arch. path. Anat. Phys. klin. Med. 188, 111: 405-414.

EPSTEIN, A.N.: Primary massive pontine hemorrhage. J. Neuropath. 1951, 10: 426-448.

FALCONER, M.A.: Progress in the surgical treatment of spontaneous cerebral hemorrhage. Proc. roy. Soc. Med. 1956, 49: 166-169.

FARIS, A.A., HARDIN, C.A., POSER, Ch.M.: Pathogenesis of hemorrhagic infarction of the brain. Arch. Neurol. (Chicago) 1963, 9: 468-472.

FASANO, V.A., BROGGI, G.: Aspects clinique et chirurgical de l'hémorrhagie cérébrale. Neurochirurgie 1956, 2: 357-387.

FAWCETT, E., BLACKFORD, J.V.: The circle of Willis, an examination of 700 specimens. J. Anat. Physiol. 1905/1906, 40: 63-70.

FAY, T.: The cerebral vasculature. J. Amer. med. Ass. 1925, 84: 1727-1730.

FAZEKAS, J.F., ALMAN, R.W., BESSMAN, A.N.: Cerebral physiology of the aged. Am. J. Med. Sci. 1952, 223: 245-257.

FAZEKAS, J.F., KLEH, J., FINNERTY, F.A.: Influence of age and vascular disease on cerebral hemodynamics and metabolism. Amer. J. Med. 1955, 18: 477-485.

FAZIO, C.: Betrachtungen zur Frage des assozierten Coronair - and Gehirnssyndroms. Schweiz. Med. Wschr. 79: 1108-1111, 1949.

FAZIO, C.: Red softening of the brain, J. Neuropath. 1949, 8: 43-60.

FAZIO, C.: Il problema dell'apoplessia cerebrale. Patogenesi. Sistema nerv. 1952, 4: 273-287.

FEIGIN, J., P. ROSE, Ch.: Hypertensive fibrinoid arteritis of the brain and gross cerebral hemorrhage. Arch. Neurol. (Chicago) 1957, 1: 112-124.

FETTERMAN, G.H., MORAN, Th.J.: Anomalies of the circle of Wilis in relation to cerebral softening. Arch. Pathol. (Chicago) 1941, 32: 251-257.

FIELDS, W.S., CRAWFORD, E.S., de BAKEY, M.E.: Surgical consideration in cerebral arterial insufficiency. Neurology 1958, 8: 801-808.

FIELDS, W.S., EDWARDS, W.H., CRAWFORD, E.S.: Bilateral carotid thrombosis. Arch. Neurol. (Chicago) 1961, 4: 360-383.

FIELDS, W.S.: Discussie van "Completed stroke: Pathology". In: Cerebral vascular Diseases. Princeton, New Yersey. C.H. Millikan c.s. red. 1961: 197. Uitg.: Grune en Stratton, New York.

FIELDS, W.S., BRUETHAN, M.E., WEIBEL, J.: Collateral circulation of the brain. 1965. Uitg.: Williams & Wilkins Cy. Baltimore.

FINNERTY, F.A., WITKIN, L., FAZEKAS, J,F.: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. J. Clin. Invest. 1954, 33: 1127-1232.

FISHER, TIMBELL, A.G.: A case of complete absence of both internal carotid arteries with a preliminary note on the developmental history of the stapedial artery. J. Anat. Physiol. 1914, 68, 3rd series, 9: 37-46.

FISHER, C.M.: Occlusion of the internal carotid artery. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1951, 65: 346-377.

FISHER, C.M.: Occlusion of the carotid arteries. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1954. 72: 187-204.

FISHER, M., ADAMS, R.A.: Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhage. J. Neuropath. 1951, 10: 92-94.

FISHER, C.M.: Cerebrovascular diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. J. Chron. Dis. 1958, 8: 419-439.

FISHER, C.M.: Observations of the fundus oculi in transient mononular blindness. Neurology, 1959, 9: 333-347.

FISHER, C.M.: The pathology and pathogenesis of intracerebral hemorrhage. In: Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease. W.S. Fields, red. 1961: 295-317. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield, U.S.A.

FISHER, C.M.: Clinical syndromes in cerebral hemorrhage. In: Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease. W.S. Fields, red. 1961: 318-342. Uitg. Ch.C.Thomas, Springfield, U.S.A.

FISHER, C.M.: Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. Neurology 1965, 15: 774-784.

FOIX, Ch., CHAVANY, J.A., BASCOURET: Foyers de ramollissement simultanés dans deux hémisphères. Rôle des causes occasionelles et des oblitérations incomplètes dans la pathogénie du ramollissement cérébral. Rev. neurol. (Paris) 1925, 2: 77-87.

FOIX, C., HILLEMAND, P., LEY, J.: Relativement au ramollissement cérébral, à sa fréquence et à son siège, et à l'importance relative des obliterations artérielles, complètes ou incomplètes dans sa pathogénie. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1927, 51: 189-199.

GANNON, W.E., CHAIT, A.: Occlusion of the middle cerebral artery with recanalisation. Am. J. Roentgenol. 1962, 88: 24-26.

GAUTHIER, G.: Contribution à l'étude de la thrombose basilaire. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1963, 91: 387-411.

GéRAUD, J., BIS, A., RASCOL, A., DELPLA, M., MARC-VERGNES, J.P.: Exploration du débit sanguin cérébral par la méthode au krypton 85. Presse méd. 1965, 73: 1473-1475.

GëRAUD, J., BIS, A., RASCOL, A., DELPLA, M., MARC-VERGNES, J.P.: Application de la méthode au krypton 85: Pharmacologie de la circulation cérébrale. Presse méd. 1965, 73: 1576-1582.

GERLACH, J., JENSEN, H.P.: Die intracerebralen Haematome bei Mikro-angiomen. Acta neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VII: 367-373.

GILLILAN, L.A.: Significant superficial anastomoses in the arterial blood supply to the human brain. J. comp. Neurol. 1959, 112: 55-74.

GILLILAN, L.A.: Correlation of arterial patterns with vascular lesions in the human brainstem. Arch. Neurol. (Chicago) 1960, 3: 103-104.

GLOBUS, J.H., STRAUSS, J.: Massive cerebral hemorrhage. Arch. Neurol. Psychiat. 1927, 18: 215-239.

GLOBUS, J.H., EPSTEIN, J.A.: Massive cerebral hemorrhage: Spontaneous and experimentally induced. J. Neuropath. 1953, 12: 107-131.

GLYNN, L.E.: Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. J. Path. Bact. 1940, 211-222.

GLYNN, A.A.: Vascular disease of the nervous system. Brit. med. J. 1956 - I: 1216-1219.

GORAN, A., CIMINELLO, W.J., FISHER, R.G.: Hemorrhage into meningiomas. Arch. Neurol. (Chicago) 1965, 13: 65-69.

GORMSEN, J., DYRBYE, M., EIKEN, M., RØNNOV-JENSEN: Acute cerebral infarct. Acta med. Scand. 1961, 169: 455-466.

GOTTSTEIN, U., BERNSMEIER, A., BLÖMER, H., SCHIMMLER, W.: Die zerebrale Hämodynamik bei Kranken mit Mitralstenose und kombinierten Mitralvitium. Klin. Wschr. 1960, 38: 1025-1029.

GREEN, F.H.K.: Miliary Aneurysm in the brain. J. Path. Bact. 1930, I: 71-77.

GREENFIELD, J.G., General pathology of the nerve cell and neuroglia. In: Neuropathology, J.G. Greenfield c.s., red. 1958: 1-66. Uitg.: E. Arnold, Ltd. London.

GROCH, S.N., HURWITZ, L.J., Mc DOWELL, F.: Bilateral carotid artery occlusive disease. Arch. Neurol. (Chicago) 1960, 2: 130-133.

GROSS, S.W., BENDER, M.B.: Massive hemorrhage in brain tumors. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1948, 60: 612-617.

GROS, Cl., MINVIELLE, J.: Les hématomes intra-cérébraux spontanés. Presse méd. 1952, 60: 1176-1179.

GUILLAUME, J., MESSIMY, R., SIGWALD, J.: Possibilités chirurgicales en présence de certains processus vasculaires aigus du cerveau. Sem. Hôp. Paris 1947, 23: 2358-2363.

GURDJIAN, E.S., WEBSTER, J.E. MARTIN, F.A., THOMAS, L.M.: Cinematography of the pial circulation. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1958, 80: 418-435.

GURDJIAN, E.S., LINDNER, D.W., HARDY, W.G., WEBSTER, J.E.: Cerebrovascular disease, an analysis of 600 cases. Neurology 1960, 10: 372-378.

GURDJIAN, E.S., LINDNER, D.W., HARDY, G.W., THOMAS, L.M.: Completed stroke due to occlusive cerebrovascular disease. Neurology 1961, 11: 724-733.

HAFKENSCHIEL, J.H., CRUMPTON, Ch.W., MOYER, J.H., JEFFERS, W.A.: The effects of dihydroergocornine on the cerebral circulation of patients with essential hypertension. J. Clin. Invest. 1950, 29-I: 408-411.

HAIN, R.T., WESTHAYSEN, P.V., SWANK, R.L.: Hemorrhagic cerebral infarction by arterial occlusion. J. Neuropath. 1952, 11: 34-43.

HAMBY, W.B.: Gross intracerebral haematomas. N.Y. St. J. Med. 1945, 45: 866-875.

HAMMES, E.M.: Cerebral vascular insufficiency following minor surgery in the aged. Am. J. Surg. 1956, 91: 924-928.

HANDA, J.: Experimental studies on the production and prevention of cerebral infarction in dogs. J. Neuropath. 1964, 23: 457-476.

HARDIN, C.A., WILLIAMSON, W.P., STEEGMAN, A.T.: Vertebral artery insufficiency produced by cervical osteo-arthritic spurs. Neurology, 1960, 10: 855-858.

HARRISON, M.T., GIBB, B.H.: Electrocardiographic changes associated with a cerebrovascular accident. The Lancet 1964 - II: 429-430.

HASSIN, G.B.: Histopathology of the peripheral and central nervous system, 1948: 363-378. Uitg.: The Hamilton Press, Hamilton-Illinois, U.S.A.

HAWKINS, C.F., REWELL, R.E.: Unheralded fatal haemorrhage in haemangiomata of the brain. Guy's Hosp. Rep. 1946, 95: 88-91.

HERMANN, K., Mc GREGOR, A.R.: Cerebral hemorrhage from rupture of a congenital intracerebral aneurysm in a child. Brit. Med. J. 1940 - I: 523-525.

HEUBNER, O.: Zur Topographie der Ernährungsgebiete der einzelnen Hirnarterien. Zbl. med. Wiss. 1872: 817-822.

HEYMAN, A., PATTERSON, J.L. DUKE, T.W.: Cerebral circulation and metabolism in sickle cell and other chronic anaemias, with observations on the effects of oxygen inhalation. J. clin. Invest. 1952, 31: 824-828.

HEYMAN, A., PATTERSON, J.L., DUKE, T.W., BATTEY, L.L.: The cerebral circulation and metabolism in arteriosclerotic and hypertensive cerebrovascular disease. New. Engl. J. Med. 1953, 249: 223-229.

HEYMAN, A., YOUNG, W.G., DILLON, M., GOREE, J.A., KLEIN, L.J., TINDALL, G.: Cerebral ischemia caused by occlusive lesions of the subclavian or innominate arteries. Arch. Neurol. (Chicago) 1964, 10: 581-589.

HICKS, S.P.: Brain repair. III: Some practical chronological aspects. Southern med. J. (Bgham, Ala.) 1946, 41: 581-586.

HICKS, S.P., BLACK, B.B.: The relation of cardiovascular disease to apoplexy. Amer. Heart. J. 1949, 38: 528-536.

HICKS, S.P., WARREN, S.: Introduction to neuropathology, 1950: 57-112. Uitg. Mc. Graw-Hill Cy. New York, etc.

HICKS, S.P., WARREN, Sh.: Infarction of the brain without thrombosis. Arch. Pathol. (Chicago) 1951, 52: 403-412.

HILL, A.B., MARSHALL, J., SHAW, D.A.: Cerebrovascular disease: A trial of long-term anticoagulant therapy. Brit. med. J. 1962 - II: 1003-1006.

HILL, N.C., MILLIKAN, C.H., WAKIM, K.G., SAYRE, G.P., Experimental production of cerebral infarction by intracarotid injection of homologous blood clot. Proc. Mayo Clin. 1955, 30: 625-633.

HILLER, F.: Die Zirkulationsstörungen des Gehirns und des Rückenmarks. In: Handbuch der Neurologie. O. Bumke en O. Foerster, red. 1936, XI Band: 178-465. Uitg.: J. Springer. Berlin.

HILLER, F.: Discussie van: M. FISHER en R.D. ADAMS: Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J. Neuropath. 1951, 10: 93.

HOWARD, A.F., COHEN, Ph., HICKER, R.B., LOCKE, S., NEWCOMB, Th., TYLER, R.H.: Survival following stroke. J. Amer. med. Ass. 1963, 183: 921-925.

HUGUES, J., LECOMTE, J.: Données statistiques sur les accidents vasculaires cérébraux et leur traitement. Acta clin. Belg. 1957, 12: 270-287.

HULTQUIST, G.P.: Über Thrombose und Embolie der Arteria Carotis und hierbei vorkommende Gehirnveränderungen. 1942. Uitg.: G. Fischer, Jena.

HUNT, R.J.: The role of carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain with remarks on certain special features of the symptomatology. Am. J. med. Sci. 1914, 147: 704-718.

HUTCHINSON, E.C., YATES, P.O.: The cervical portion of the vertebral artery, a clinico-pathological study. Brain, 1956, 79: 319-331.

HUTCHINSON, E.C., YATES, P.O.: Carotico-vertebral stenosis. Lancet 1957 - I: 2-8.

HUTCHINSON, E.C.: Completed stroke: Pathology. In: Cerebral vascular diseases. Third conference. Princeton, New Yersey. Ch.H. Millikan c.s. red. 1961: 191-199. Uitg.: Grune & Stratton, New York, etc.

HYLAND, H.H., LEVY, D.: Spontaneous cerebellar hemorrhage. Canad. med. Ass. J. 1954, 71: 315-323.

INGVAR, D.H., HAGGENDAL, E., NILSON, N.J., SOURANDER, P., WICKBOM, J., LASSEN, N.A.: Cerebral circulation and metabolism in a comatose patient. Arch. Neurol. 1964, 11: 13-21.

ISHIKAWA, S., HANDA, J., MEYER, J.S., HUBER, P.: Haemodynamics of the circle of Willis and the leptomeningeal anastomoses: An electromagnetic flowmeter study of intracranial artery occlusion in the monkey. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1965, 28: 124-126.

JACOB, H.: Über die Luckenbildung im "Nekrose stadium" der Hirnerweicherung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1941, 172, 482-499.

JACOB, H.: Patterns of Central nervous system vulnerability. In: Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia 1963 - II: 153-163. Uitg.: Blackwell, Oxford.

JANZEN, R.: Über das Endstadium der Massenblutung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1939, 167: 576-579.

JOHANSSON, S., MELIN, H.S.: Spontaneous cerebral hemorrhage and encephalomalacia. Acta Psychiat. (Kbh.) 1960, 35: 457-479.

JOHANSSON, S.: Hypertensive and normotensive intracerebral hemorrhage. Acta Neurol. (Kbh.) 1961, 36, suppl. 150, 90-94.

JOHNSON, H.C., WALKER, A.E.: The angiographic diagnosis of spontaneous thrombosis of the internal and common carotid arteries. J. Neurosurg. 1951, 8: 631-659.

JUCKER, P.: Klinik der Apoplexie. Schweiz. med. Wschr. 1959, 89: 227-231.

KAMEYAMA, M., OKINAKA, S.: Collateral circulation of the brain. Neurology, 1963, 13: 279-286.

KAPLAN, H.A.: Collateral circulation of the brain. Neurology 1961, 11 nr. 4 - part 2: 9-15.

KAPLAN, H.A., FORD, D.H.: The brain vascular system. 1966. Uitg.: Elsevier, Amsterdam.

KEIRNS, M.M., WHITELEATHER, J.E.: The angiographic study of carotid insufficiency and cerebral ischemia. Am. J. Roentgenol. 1959, 81: 922-944.

KELLY, R.: Discussie van: "Intracranial hemorrhage. Diagnosis and treatment". Proc. Roy. Soc. Med. 1958, 51: 213-217.

KENNEDY, Ch., SOKOLOFF, L., ANDERSON, W.: Cerebral blood flow and metabolism in normal children. Am. J. Dis. Child. 1954, 88: 813.

KENNEDY, Ch., SOKOLOFF, L.: An adaptation of the nitrous oxide method to the study of the cerebral circulation in children: Normal values for cerebral blood flow and cerebral metabolic rate in children. J. Clin. Invest. 1957, 36: 1130-1136.

KETY, S.S., WOODFORD, R.B., HARMEL, M.H., FREYHAN, F.A., APPEL, K.E., SCHMIDT, C.F.: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. The effects of barbiturate semi-narcosis, insuline coma and electroshock. Amer. J. Psychiat. 1947, 104: 764-770.

KETY, S.S., SCHMIDT, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedures and normal values. J. Clin. Invest. 1948, 27: 476-483.

KETY, S.S., SCHMIDT, C.F.: The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J. Clin. Invest. 1948, 27: 484-492.

KETY, S.S., POLIS, B.D., NADLER, C.S., SCHMIDT, C.F.: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. J. Clin. Invest. 1948, 27: 500-510.

KETY, S.S., HAFKENSCHIEL, J.H., JEFFERS, W.A., LEOPOLD, J.H., SHENKIN, A.: The blood flow, vascular resistance, and oxygen consumption of the brain in essential hypertension. J. Clin. Invest. 1948, 27: 511-514.

KETY, S.S.: The physiology of the human cerebral circulation. Anaesthesiology, 1949, 10: 610-614.

KETY, S.S.: Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. Amer. J. Med. 1950, 8: 205-217.

KETY, S.S., KING, B.D., HORVATH, S.M., JEFFERS, W.A., HAFKENSCHIEL, J.H.: The effect of an acute reduction in blood pressure by means of differential spinal block on the cerebral circulation of hypertensive patients. J. clin. Invest. 1950, 29: 402-411.

KETY, S.S.: Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. J. Chron. Dis. 1956, 3: 478-498.

KETY, S.S.: The cerebral circulation. In: Handbook of physiology, sect. neurophysiology, vol. III, J. Field c.s., red., 1960: 1751-1759. Uitg.: American physiological society, Washington.

KING, H.B.: Massive cerebral infarction producing ventriculographic changes suggesting a brain tumor. J. Neurosurg. 1951, 8: 536-539.

de KLEYN, A., NIEUWENHUYSE, P.: Schwindelanfälle und Nystagmus bei einer bestimmten Stellung des Kopfes. Acta otolaryng. (Stockh.) 1927, 11: 155-157.

de KLEYN, A., VERSTEEGH, C.: Über verschiedene Formen von Ménières Syndroms. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1933, 132: 157-189.

KORNYEY, S.: Rapidly fatal pontile hemorrhage. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1939, 41: 793-799.

KRAMER, S.P.: On the function of the circle of Willis. J. exp. Med. 1912, 15: 348-364.

KRAMER, W.: Cerebrovasculaire accidenten tijdens en na de behandeling met anticoagulantia. Ned. T. Geneesk. 1962, 106: 766-772.

KRAMER, W.: Extensive necrosis of the brain development during reanimation. Excerpt. Med. Internat. Congres Series (Proc. Vth Internat. Congress Neuropath., 1965) No. 100: 33-45.

KRAYENBüHL, H., YAŞARGIL, M.G.: Der zerebrale kollaterale Blutkreislauf im angiographischen Bild. Acta neurochirurg. 1958, 6: 30-80.

KRAYENBüHL, H.: Die Thrombose der Hirnvenen und Sinus. Acta neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VII: 248-254.

KRAYENBÜHL, H., YAŞARGIL, M.G.: Die zerebrale Angiographie. 1965, Uitg.: G. Thieme, Stuttgart.

KRIZ, K.: Beitrag zur Problematik des beiderseitigen Karotisverschlusses. Zbl. Neurochir. 1957, 17: 92-99.

KUBIK, Ch.S. Discussie van: M. FISHER en R.D. ADAMS: Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. J. Neuropath. 1951, 10: 93.

LAINE, E., LOPEZ-PINTO, C., GALIBERT, P., DELANDSHEER, J.M., PRUVOT, P., RIFF, G., BERTRAM, A.: Considérations étiologiques, anatomiques, electro-encéphalografiques, radiologiques et thérapeutiques tirées de l'étude d'une importante serie d'hémorrhagies cérébrales opérées. Neuro-chirurgie 1962, 8: 208-216.

LAMPERT, H., MüLLER, W.: Bei welchem Druck kommt es zu einer Ruptur der Gehirngefässe? Frankfurt. Z. Path. 1926, 33: 471-477.

LASCELLES, R.G., BURROWS, E.H.: Occlusion of the middle cerebral artery. Brain 1965, 88: 85-96.

LASSEN, N.A., MUNCK, O.: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. Acta physiol. Scand. 1955, 33: 30-49.

LASSEN, N.A., MUNCK, O., TOTTEY, E.R.: Mental function and cerebral oxygen consumption in organic dementia. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1957, 77: 126-133.

LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev. 1959, 39: 183-283.

LAVAURS, G., BONNAL, J., HUGUET, J.F., SEDAN, R.: Les ischémies cérébrales d'origine congénitale. Ann. Radiol. 1963, 6: 81-85.

LAZORTHES, G.: L'hémorrhagie cérébrale vue par le neurochirurgien, 1956. Uitg.: Masson & Cie, Paris.

LAZORTHES, G.: Surgery of cerebral hemorrhage. J. Neurosurg. 1959, 16: 355-363.

LAZORTHES, G., POULHES, J., BASTIDE, G., ROUILLEAU, J., ZMARAL-GOM, E.Z.F.: Les grands courants arteriels du cerveau. Presse med. (Paris) 1960, 68: 137-140.

LAZORTHES, G.: Vascularisation et circulation cérébrales. 1961. Uitg.; Masson & Cie, Paris.

LEHRER, G.M.: Angiographic demonstration of collateral circulation in the cerebrum in vascular occlusion. Arch. Neurol. Psychiat. 1958, 80: 454-459.

LENSHOEK, C.H.: Neurochirurgische overwegingen bij apoplexia cerebri. Ned. T. Geneesk. 1957, 101: 1249-1252.

LEVINE, A.: Angiomatous malformations of the brain. Arch. Pathol. (Chicago) 1938, 15: 340-351.

LEY, J.: Contribution a l'étude du ramollissement cérébral envisagée au point de vue de la pathogénie de l'ictus apoplectique. J. Neurol. (Brux.) 1932, 32: 785-875.

LHERMITTE, J., SCHAEFFER, H.: Les phénomènes reactionnelles du ramollisement cérébral aseptique. Sem. méd. (Paris) 1910, 30: 25-32.

LHERMITTE, J., Les idées nouvelles sur la genèse de l'hemiplégie transitoire et du ramollissement cérébral. Encéphale 1928, 33: 27-39.

LHERMITTE, J., KYRIACO, N.: L'hémorrhagie cérébrale massive consecutive au ramollissement cérébrale thrombosique. Encéphale 1928, 33: 508-517.

LHERMITTE, J.: Pathogénie et physio-pathologie de l'hémorrhagie cérébrale. Ann. d'anat. pathol. 1933, 10: 1010-1027.

LHERMITTE, J.: Les idées récentes sur la pathogenie de l'hémorrhagie cérébrale. Encéphale 1933, 38: 709-725.

LICHTENSTEIN, B.W.: A textbook of neuropathology 1949, 183-216 Uitg.: W.B. Saunders Cy. Philadelphia, etc.

LINDENBERG, R., SPATZ, H.: Über die Thromboendarteritis obliterans der Hirngefässe. Virchows Arch. path. Anat. 1939, 305: 531-557.

LINDENBERG, R.: Störungen des Blutkreislaufes und ihre Folge für das Zentralnervensystem. In: Handbuch der spez. path. Anatomie u. Histologie, XIII, W. Scholz, red. 1957, I Teil, Bandteil B: 1071-1164. Uitg.: Springer Verlag, Berlin, etc.

LINDGREN, E.: Percutaneous angiography of the vertebral artery. Acta radiol. (Stockh.) 1950, 33: 389-404.

LIPMAN, A.: Apoplexie, Enzephalomalacie und Blutdruck. Dtsch. med. Wschr. 1918, 44: 907-909.

LIVINGSTON, K.E., ESCOBAR, A., NICHOLS, G.D.: Hemiplegia caused by cerebrovascular thrombosis. J. Neurosurg. 1955, 12: 336-344.

LOEB, C., COGORNO, A.: Contributo anatomo-clinico allo studio dell'apoplessia cerebrale. Sistema nervoso 1952, 4: 363-407.

LOEB, C., MEYER, J.S.: Strokes due to vertebro-basilar disease. 1965. Uitg.: Ch. Thomas, Springfield-Illinois, U.S.A.

LOWREY, L.G.: Anomaly in the circle of Willis due to absence of the right internal carotid artery. Anat. Record 1916, 10: 221-222.

LUYENDIJK, W., SCHOEN, J.H.R.: Intracerebral heamatomas. Psychiat., Neurol. Neurochir. (Amsterdam) 1964, 67: 445-468.

Mc. DONALD, D.A., POTTER, J.M.: The distribution of blood to the brain, J. Physiol. (Lond.) 1951, 114: 356-371.

Mc. DOWELL, F.H. SCHICK, R.W., FREDERICK, W., DUNBAR, H.S.: An arteriografic study of cerebrovascular disease. Arch. Neurol. (Chicago) 1959, 1: 435-442.

Mc. GEE, D.A., PHEDRAN, R.S., HOFFMAN, H.J.: Carotid and vertebral artery disease. Neurology 1962, 12: 848-859.

Mc. KISSOCK, W., RICHARDSON, A., TAYLOR, J.: Primary intracerebral hemorrhage. Lancet 1961, II: 221-226.

MADOW, L., ALPERS, B.J.: Cerebral vascular complications of metastatic carcinoma. J. Neuropath. 1952, 11: 137-148.

MARGOLIS, G., ODOM, G.L., WOODHALL, B., BLOOR, B.M.: The role of small angiomatous malformations in the production of intracerebral haematomas. J. Neurosurg. 1951, 8: 564-575.

MARSHALL, J.: The management of cerebrovascular disease. 1965: 105-114. Uitg. J. & A. Churchill Ltd., London.

MARTIN, M.J., WHISNANT, J.P., SAYRE, G.P.: Occlusive vascular disease in the extracranial cerebral circulation. Arch. Neurol. (Chicago) 1960, 3: 530-538.

MATAS, R.: Testing the efficiency of the collateral circulation as a preliminary to the occlusion of the great surgical arteries. Ann. Surg. 1911, 53: 1-41.

MATSUOKA, Sh.: Histopathological studies on the blood vessels in apoplexia cerebri. I Internat. Neuropath. Congress 1952.

MEESSEN, H., STOCHDORPH, O.: Erweichung und Blutung. In: Handbuch Spez. path. Anat. u. Histologie XIII, W. Scholz, red. 1957, I-B: 1384-1419. Uitg. Springer Verlag, Berlin, etc.

MENON, S.I.: Electrocardiographic changes simulating myocardial infarction in cerebrovascular accident. Lancet 1964 - II: 433-434.

METTLER, F.A., COOPER, I., LISS, H., CARPENTER, M., NOBACK, Ch.: Patterns of vascular factors in the central nervous system. J. Neuropath. 1954, 13: 528-539.

MEURSING, F.: Apoplexie en encephalomalacie. Ned. T. Geneesk. 1923, 67 - II: 1045-1046.

MEYER, J.S., HUNTER, J.: Polarographic study of cortical blood flow in man. J. Neurosurg. 1957, 14: 382-399.

MEYER, J.S., DENNY-BROWN, D.: Factors influencing collateral blood flow. Neurology, 1957, 7: 447-458.

MEYER, J.S.: Importance of ischaemic damage to small vessels in experimental cerebral infarction. J. Neuropath. 1958, 17: 571-585.

MEYER, J.S.: Theory and rationale of anticoagulant therapy in occlusive cerebral vascular disease. Radiology 1958, 70: 815–824.

MEYER, J.S., PORTNAY, H.D.: Localized cerebral hypoglycaemia. Neurology 1958, 8: 601–614.

MEYER, J.S.: Circulatory changes following occlusion of the middle cerebral artery and their relation to functioning. J. Neurosurg. 1958, 15: 653–673.

MEYER, J.S., GOTOH, F.: Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism. Neurology 1961, 11–nr. 4, part 2: 46–65.

MEYER, J.S.: Occlusive cerebrovascular disease. Am. J. Med. 1961, 30: 577–588.

MEYER, J.S., GILROY, J., BARNHART, M.I., JOHNSON, J.F.: Therapeutic thrombolysis in cerebral thrombo–embolism. Neurology 1963, 13: 927–937.

MEYER, J.S.: Clinical, circulatory and metabolic studies in cerebrovascular disease proven by arteriography. Ann. Radiol. 1963, 6: 16–22.

MICHAEL, J.C.: Cerebellar apoplexy. Am. J. med. Sci. 1932, 183: 687–695.

MONIZ, E., LIMA, A., de LACERDA, R.: Hémiplégies par thrombose de la carotide interne. Presse méd. 1937, 45: 977–980.

MOOSSY, J.M.: Development of cerebral arteriosclerosis in various age groups. Neurology 1959, 9: 569–574.

MOOSSY, J.M.: Cerebral infarcts and complicated lesions of intracranial and extracranial atherosclerosis. In: Cerebral vascular diseases; Princeton conference 1964. A.H. Millikan c.s. red. 1965: 162–167. Uitg. Grune & Straton, New York, etc.

MOUNT, L.A., TAVERAS, J.H.: Arteriographic demonstration of the collateral circulation of the cerebral hemispheres. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1957, 78: 235–253.

MOYER, J.H., MILLER, S.I., TASHNER, A.B., SNYDER, H., BOWMAN, R.O.: Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. Am. J. Med. 1953, 14: 175–183.

MOYER, J.H., SNYDER, H., MILLER, S.I.: Cerebral hemodynamic response to blood pressure reduction with phenoxybenzamine. Am. J. med. Sci. 1954, 37: 563–567.

MüLLER, G.: Zur Frage der Alterbestimmung histologischer Veränderungen im menschlichen Gehirn unter Berücksichtigung der örtlichen Verteilung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1930, 124: 1–112.

MüLLER, R., GREITZ, T., LILIEQUIST, B., HILLSTRÖM, L.: Aortocervical angiography in occlusive cerebral disease. Neurology 1964, 14: 136–146.

MUNCK, O., LASSEN, N.A.: Bilateral cerebral blood flow and oxygen consumption in man by use of krypton 85. Circul. Research 1957, 5: 163–168.

MURPHY, J.P.: Cerebrovascular disease 1954. Uitg. The Year Book Publishers, Chicago.

MUTLU, N., BERRY, R.G., ALPERS, B.J.: Massive cerebral hemorrhage. Arch. Neurol. (Chicago) 1963, 8: 644–661.

NAYRAC, P., LAINE, E., DELANTSHEER, J.M., DELANTS, G.: Quelques remarques aetiologiques à propos d'une serie de vingt hematomes spontanés du cerveau et du cervelet. Revue Neurol. (Paris) 1953, 89: 591–599.

NEHLIL, M.J., AUTIROL, M.: Manifestations neurologiques des leucoses. Revue Neurol. (Paris) 1963, 109: 551–554.

NELSON, D., FAZEKAS, J.F.: Cerebral blood flow in polycythemia vera. Arch. int. Med. 1956, 98: 328–331.

NEUBüRGER, K., Arteriosklerose. In: Handbuch der Geisteskrankheiten. O. Bumke, red. 1930, XI–Spez. Teil VII: 570–637. Uitg.: J. Springer Verlag. Berlin.

NEUBüRGER, K.: Anatomische Betrachtungen zur Pathogenese der sanguinösen Apoplexie. Dtsch. med. Wschr. 1932, 58: 690–693.

NEUBUERGER, K.T.: Coagulation necrosis of the brain. J. Neuropath. 1944, 3: 426–427.

NEWBILL, H.P.: The duration of life after cerebrovascular accidents. J. Amer. med. Ass. 1940, 114: 236–237.

NICK, J., GUILLARD, A.: Sténoses des artères à destinée encéphalique. Rev. Neurol. (Paris) 1964, 111: 209–226.

NOETZEL, H., JERUSALEM, F.: Die Hirnvenen – und Sinusthrombosen, 1965. Uitg. Springer Verlag, Berlin, etc.

NORDMANN, M.: Funktionelle und materielle Kreislaufstörungen. In: Handb. spez. path. Anat. u. Histologie XIII W. Scholz, red. 1957 I-B: 1180–1219. Springer Verlag, Berlin, etc.

NOTHNAGEL, C.W.H.: Anaemia, hyperaemie, hemorrhage, thrombosis and embolism of the brain. In: Cyclopia of the practice of medicine. H. von Ziemssen, red. 1877.

NOVAK, P., GOLUBOFF, B., BORTIN, L., SOFFE, M., SCHENKIN, H.A.: Studies of the cerebral circulation and metabolism in congestive heart failure. Circulation (N.Y.) 1953, 7: 724-731.

OPITZ, E., SCHNEIDER, M.: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Ergebn. Physiol. 1950, 64: 126-260.

OLDBERG, E.: Hemorrhage into gliomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1933, 30: 1061-1073.

PAILLAS, J.E., SERRATRICE, G.: Considérations anatomo-cliniques et thérapeutiques sur les hématomes spontanés du cerveau. Neuro-chirurgie 1956, 2: 417-420.

PAILLAS, J.E., SERRATRICE, G.: Les frontières de l'hémorrhagie cérébrale. Marseille Med. 1957, 94: 683-692.

PAILLAS, J.E.: Discussie-opmerking. Neuro-chirurgie 1962, 8: 216.

PAMPUS, F.: Blutviskosität und Hirnkreislauf. Acta Neurochir. (Wien) 1961. Suppl. VII: 167-170.

PATTERSON, J.L., HEYMAN, A., DUKE, T.W.: Cerebral circulation and metabolism in chronic pulmonary emphysema. Am. J. Med. 1952, 12: 382-387.

PENTSCHEW, A.: Die granuläre Atrophie der Grosshirnrinde. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1934, 101: 80-136.

PHAIR, J.P., ANDERSON, R.E., NAMIKI, H.: The central nervous system in leukemia. Ann. intern. Med. 1964, 61: 863-875.

PICK, L.: Ueber die sogenannten miliaren Aneurysmen der Hirngefässe. Berl. klin. Wschr. 1910, 67: 325-329, 382-386.

PICKERING, G.W.: Transient cerebral paralysis in hypertension and in cerebral embolism. J. Amer. med. Ass. 1948, 137: 423-430.

PITTS, F.W.: Variations of collateral circulation in internal carotid occlusion. Neurology, 1962, 12: 467-471.

POPPEN, J.L., KENDRICK, J.F., HICKS, S.F.: Brainstem hemorrhages secundary to supratentorial space-taking lesions. J. Neuropath. 1952, 11: 267-277.

POPPER, L.: Die zerebralen Insulte. Wien. Zschr. inn. Med. 1949, 30: 1-19.

POSER, Ch.M., ZOSA, A.M., GOMEZ, A.J., HARDIN, A.G.: Cervicocephalic angiography for cerebrovascular insufficiency. Acta Neurol. (Kbh.) 1965, 40: 321-326.

RACE, G.A., LISA, J.R.: Combined acute vascular lesions of brain and heart. Am. J. med. Sci. 1945, 210: 732-737.

RADNER, S.: Vertebral angiography by catheterization. Acta radiol. (Stockh.) 1951, Suppl. 87: 1-131.

REISNER, H.: Die pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des zerebralen Insultes. Z. Altersforsch. 1958, 12: 140-153.

RICHARDSON, J.C., HYLAND, H.H.: Intracranial aneurysms. Medicine (Baltimore) 1941, 20: 1-83.

RICHTER, H.A.: Collatrals between the external carotid artery and the vertebral artery in cases of thrombosis of the internal carotid artery. Acta radiol. (Stockh.) 1958, 40: 408-112.

RICKER, G.: Die Entstehung der pathologisch-anatomischen Befunde nach Hirnerschütterung in Abhangigkeit vom Gefässnervensystem des Hirnes. Virchows Arch. path. Anat. 1919, 225: 180-212.

RIGGS, H., RUPP, Ch.: Variation in form of circle of Willis. Arch. Neurol. (Chicago) 1963, 8: 8-14.

RIISHEDE, J.: Les hématomes intracérébraux spontanés. Rev. neurol. (Paris) 1950, 83: 342-350.

RIISHEDE, J.: Cerebral apoplexy. An arteriographic and clinical study of 100 cases. Acta Psychiat. (Kbh.) 1957, 32 - Suppl. 118: 1-210.

ROCHOUX, J.A.: Recherches sur l'apoplexie. 1814. Uitg. Méquihnon-Marvis, Paris.

ROCHOUX, J.A.: Du ramollissement du cerveau et de sa curabilité. Arch. gén. Med. (Paris) 1848, 4-VI: 265-282; 401-430.

ROGERS, L.: The function of the circulus arteriosus of Willis. Brain 1947, 70: 171-178.

ROMANUL, F.C.A., ABRAMOWICZ, A.: Changes in brain and pial vessels in arterial border zones. Arch. Neurol. (Chicago) 1964, 11: 40-65.

ROSE, W. Mc.: Survival period of patients dying with cerebral haemorrhage dying in hospital. Lancet 1948 - II: 561-563.

ROSEGAY, H., WELCH, K.: Peripheral collateral circulation between cerebral arteries. J. Neurosurg. 1954, 11: 363–377.

ROSENBLATH, : Über die Entstehung der Hirnblutung bei dem Schlaganfall. Dtsch. Z. Nervenh. 1918, 61: 10–143.

ROSS RUSSELL, R.W.: Observations on the retinal blood vessels in monocular blindness. Lancet 1961 – II: 1422–1428.

ROSS RUSSELL, R.W.: Observations on intracerebral aneurysms. Brain 1963, 86: 425–442.

ROWBOTHAM, G.F., OGILVIE, A.G.: Chronic intracerebral haematoma. Brit. med. J. 1945 – I: 146–149.

RüHL, A.: Atherosklerotische Gefässruptur oder Spasmus als Ursache der apoplectischen Gehirnblutung. Beitr. path. Anat. 1927, 78: 160–186.

RUPP, Ch., RIGGS, H., STRATEMEYER, W.: Acute cerebral apoplexy. Trans. Amer. neurol. Ass. 1948, 73: 20–23.

RUSSELL, D.S.: The pathology of spontaneous intracranial hemorrhage. Proc. roy. Soc. Med. 1954, 47: 689–700.

SACHS, E.: Arteriographic demonstration of collateral circulation through the ophthalmic artery in internal carotid artery thrombosis. J. Neurosurg. 1954, 11: 405–409.

SAMUEL, K.C.: Atherosclerosis and occlusion of the internal carotid artery. J. Path. Bact. 1956, 71: 391-401.

SAPHIR, O.: Anomalies of the circle of Willis with resulting encephalomalacia and cerebral hemorrhage. Amer. J. Path. 1935, 11: 775–787.

von SCHäFER, R.: Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls durch Antikoagulantien. Schweiz. med. Wschr. 1959, 89: 236–239.

SCHEID, W.: Kreislaufstörungen des Zentralnervensystems. Acta Neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VII: 16–27.

SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie. 1966: 260–298. Uitg. G. Thieme, Stuttgart.

SCHEINBERG, P., STEAD, E.A.: The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization, glucose utilization and peripheral resistence with observations on the effect of tilting and anxiety. J. clin. Invest. 1948. 28–II: 1163–1171.

SCHEINBERG, P.: Cerebral blood flow in vascular disease of the brain with observations on the effect of stellate ganglion block. Amer. J. Med. 1950, 8: 139–147.

SCHEINBERG, P.: Cerebral circulation in heart failure. Amer. J. Med. 1950, 8: 148–152.

SCHEINBERG, P., BLACKBURN, I., RICK, M., SASLAW, M.: Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1953, 70: 77–85.

SCHEINBERG, P.: A critical review of circulatory physiology as it applies to cerebral vascular disease. Ann. intern. Med. 1958, 48: 1001–1016.

SCHEINBERG, P.: The pathologic physiology of extracranial cerebral vascular disease. In: Cerebral Ischemia. E. Siminson en Th.H.Mc. Gavack red. 1964: 228–240. Uitg. Ch.C. Thomas, Springfield - Illinois, U.S.A.

SCHEINKER, M.: Changes in cerebral veins in hypertensive brain disease and their relation to cerebral hemorrhage. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1945, 54: 395–408.

SCHEINKER, I.M.: Neuropathology in its clinico-pathologic aspects 1947: 3–90. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield - Illinois, U.S.A.

SCHNEIDER, M.: Hypoxie und Anoxie. Therapiewoche (Karslruhe) 1956, 6: 217–221.

SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Gehirnkreislaufs. Acta Neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VII, 34–50.

SCHNEIDER, M.: Survival and revival of the brain in anoxia and ischemia. In: Cerebral anoxia and the electro-encephalogram, H. Gastaut en J.S. Meyer, red. 1961: 134–143. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield - Illinois, U.S.A.

SCHIEVE, J., WILSON, P.: The influence of age, anaesthesia and cerebral arteriosclerosis on cerebral vascular activity to CO2. Am. J. Med. 1953, 15: 171–174.

SCHMIDT, C.F.: The cerebral circulation in health and disease 1950. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield - Illinois, U.S.A.

SCHOLZ, W.: Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen. In: Handbuch. Spez. Path. Anat. u. Histologie, XIII, W. Scholz, red. 1957, 1 – Bandt. B: 1384–1419. Uitg. Springer Verlag, Berlin, etc.

SCHWARTZ, Ph.: Die Arten der Schlagenfälle des Gehirns und ihre Entstehung 1930. Uitg.: J.Springer, Berlin.

SCHWARTZ, C.J., MITCHELL, J.R.A.: Atheroma of the carotid and vertebral arterial systems. Brit. med. J. 1961 - II: 1057-1063.

de SEZE, S.: Pression artérielle et ramollissement cérébral. 1931. Uitg.: G. DOIN, Paris.

SHAW, C.M., ALVORD, E. Jr., BERRY, R.G.: Swelling of the brain following ischaemic infarction with arterial occlusion. Arch. Neurol. (Chicago) 1959. 1: 161-177.

SHEEMAN, S., BAUER, R.B., MEYER, J.S.: Vertebral artery compression in cervical spondylosis. Neurology 1960, 10: 968-986.

SHENKIN, H.A., HARMEL, M.H., KETY, S.S.: Dynamic anatomy of the cerebral circulation. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1948. 60: 240-252.

SHENKIN, H.A., HAFKENSCHIEL, J.H., KETY, S.S.: Effects of sympathectomy on the cerebral circulation of hypertensive patients. Arch. Surg. (Chicago) 1950, 61: 319-324.

SHENKIN, H.A., NOVAK, P., GOLUBOFF, B., SOFFE, A.M., BORTON, L.: The effects of aging, arteriosklerosis, and hypertension upon the cerebral circulation. J. clin. Invest. 1953, 32: 459-465.

SHENKIN, H.A., NOVACK, P.: Clinical implications of recent studies on cerebral circulation of man. Arch. Neurol. Psychicat. (Chicago) 1954, 71: 148-159.

SILLEVIS SMIT, W.G.: Intracerebrale haematomen. Ned. T. Geneesk. 1940, 84: 4500-4506.

SILFVERSKIÖLD, B.P.: Apoplexia cerebri, pathogenesis (pathophysiology). Acta Psychiat. (Kbh.) 1961, suppl. 150: 50-58.

SILVERSTEIN, A., LEHRER, G., MONES, R.: Relation of certain features of carotid occlusion to collateral circulation. Neurology, 1960, 10: 409-417.

SILVERSTEIN, A.: Intracranial hemorrhage in patients with bleeding tendencies. Neurology, 1961, 11: 310-327.

SIMON, G.: Gehirnblutungen bei Leukämien. Acta Neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VIII: 374-378.

SOKOLOFF, L.: Metabolism of the central nervous system in vivo. In: Handbook of Physiology. Sect. I/Neurophysiology, vol. III, J. Fields c.s. red. 1960: 1843-1864. Uitg.: American physiological society, Washington.

SOKOLOFF, L.: Aspects of cerebral circulatory physiology of relevance to cerebrovascular discase. Neurology 1961, 11 nr. 4 part 2: 34-40.

SPATZ, H.: Über eine besondere Reaktionsweise des unreifen Zentralnervengewebes. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1920, 13: 363-394.

SPATZ, H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1939, 167: 301-351.

SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. 1922 - I: 362-402. Uitg. J. Springer, Berlin.

SRWASTAVA, S.C., ROBSON, A.O.: Electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid hemorrhage. Lancet 1964 - II: 431-433.

STAEMMLER, M.: Zur Lehre von der Entstehung des Schlaganfalles. Klin. Wschr. 1936, 15: 1300-1306.

STEIN, B.M., Mc. GORMICK, W.F., RODRIGEZ, J.N., TAVERAS, J.M.: Postmortem angiography of cerebral vascular system. Arch. Neurol. 1962, 7: 545-559.

STEEGMAN, A.T.: Primary pontile hemorrhage with particular reference to respiratory failure. J. nerv. ment. Dis. 1951, 114: 35-65.

STENVERS, H.W.: De moderne behandeling van acute circulatie stoornissen in de hersenen. Ned. T. Geneesk. 1957, 101: 503-509.

STEVENS, H., FAZEKAS, J.F.: Experimentally induced hypertension. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1957, 73: 416-424.

STOPFORD, J.S.B.: Arteries of the pons and medulla oblongata. J. Anat. Physiol. 1915, 50: 131-164.

STRONG, O., ELWYN, A.: Human Neuro-anatomy 1943: 375-383. Uitg.: The Williams & Wilkins Co. Baltimore.

STURGILL, B.C., NETSKY, M.G.: Cerebral infarction by atheromatous emboli. Arch. Pathol. (Chicago) 1963, 76: 189-196.

SUTTON, D.: Anomalous carotid-basilar anastomosis. Brit. J. Radiol. 1950, 23: 617-619.

SVARE, G.T., TAVERAS, J.M., STEIN, B.M.: Postmortem angiography of the cerebrovascular system Neurology 1964, 14: 1149-1151.

SWANK, R.L.: Blood viscosity in cerebrovascular disease. Neurology, 1959, 9: 553-560.

SYMON, L., ISHIKAWA, S., MEYER, J.S.: Cerebral arterial pressure changes and development of leptomeningeal collateral circulation. Neurology 1963, 13: 237-250.

TATLOW, T.K.F., BAMMER, H.G.: Syndromes of vertebral artery compression. Neurology 1957, 7: 331-340.

TAVERAS, J.M.: Angiographic observation in occlusive cerebrovascular disease. Neurology 1961, 11, nr. 4 - part 2: 86-90.

TENDELOO, N.Ph.: Algemene ziektekunde en individuele ziektebeoordeling. 1938. Uitg. C. Kooyker, Leiden.

THARP, B., HEYMAN, A., PHEIFFER, J.B., YDUNG, W.G.: Cerebral Ischemia; Result of hypoplasia of internal carotid artery. Arch. Neurol. (Chicago) 1965, 12: 160-164.

THERKELSEN, J.: The disagnostic value of cerebral angiography in patients with apoplectic symptoms. Acta Psychiat. (Chicago) 1961, suppl. 150: 129-132.

THOMPSON, R.K., RODE, A.M.: Effects of anterior cerebral circulation occlusion with varying levels of blood pressure in the macaque. J. Nerv. Ment. Dis. 1950, 112: 58-65.

THOMPSON, R.K., SMITH, G.W.: Experimental occlusion of the middle cerebral artery during arterial hypotension. Trans. Amer. Neurol. Ass. 1951: 203-206.

TICHY, F.: The syndromes of the cerebral arteries. Arch. Path. (Chicago) 1949, 48: 475-483.

TOOLE, J.P., TUCKER, S.H.: Influence of head position upon cerebral circulation. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1960, 2: 616-623.

TORKILDSEN, A., KOPPANG, K.: Notes on the collateral cerebral circulation as demonstrated by carotid ligation. J. Neurosurg. 1951, 8: 269-278.

van TROTSENBURG, L., BETHLEM, J., VINKEN, J.: Acute vaatafsluiting met inklemming. Een diagnostisch en therapeutisch probleem. Ned. T. v. Geneesk. 1966, 110: 465-466.

TURNBULL, I.: Agenesis of the internal carotid artery. Neurology 1962, 12: 588-590.

TURNER, O.A.: Arteriovenous hamartoma of the brain. Arch. Path. (Chicago) 1937, 24: 223-232.

VASTOLA, E.F., FRUGH, A.: Anticoagulants for occlusive cerebrovascular lesions. Neurology 1959, 9: 143-148.

VERBIEST. H.: Radiological findings in a case with absence of the left internal carotid artery and compression of several cranial nerve roots in the posterior fossa by the basilar artery. Med. contemp. (Lisboa) 1954, 72: 601-606.

VERJAAL, A.: Apoplexie. Ned. T. Geneesk. 1940, 93: 3965-3970.

VERJAAL, A.: Het spontane intracerebrale haematoom. Ned. T. v. Geneesk. 1958, 102: 1535-1536.

VINCENT, Cl.: Discussie van: FOIX, Ch., CHAVANY, J.A., BASCOURET: Foyers de ramollissement simultanés dans les deux hémisphères. Revue Neurol. (Paris) 1925 - II: 79-83.

de VRIES, M.W.: Over apoplexia cerebri. Ned. T. Geneesk. 1928, 72 - I: 650-665.

WEBER, J.: Das intrazerebrale Hämatoom. Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir., Psychiat. 1963, 91: 510-552.

WECHSLER, R.L., DRIPPS, R.D., KETY, S.S.: Blood flow and oxygen consumption of the human brain during anaesthesia produced by thiopental. Anaesthesiology 1951, 12: 308-314.

WEIBEL, J., FIELDS, W.S.: Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. I. Aetiology and radiographic anatomy. Neurology 1965, 15: 7-18.

WEIDNER, W., HANAFEE, W., MARKHAM, Ch.: Intracranial collateral circulation via leptomeningeal and rete mirabilis anastomoses. Neurology 1965, 15: 39-48.

WEIL, A.: A textbook of neuropathology. 1946: 81-93. Uitg.: W. Heinemann Ltd., London.

WELCH, K., STEPHENS, J., HUBER, W., INGERSOLL, Ch.: The collateral circulation following middle cerebral branch occlusion. J. Neurosurg. 1955, 12: 361-368.

WELLS, Ch.E.: The cerebral circulation. The clinical significance of current concepts. Arch. Neurol. (Chicago) 1960, 3: 319-331.

WESTERMAN, W.M.: Het ontstaan der hersenbloedingen. 1931. Uitg.: Gebr. Hoitsema, Groningen.

WESTPHAL, K., BäR, R.: Über die Entstehung des Schlaganfalles. I: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zur Frage der Entstehung des Schlaganfalles. II: Klinische Untersuchungen zum Problem der Entstehung des Schlaganfalles. Dtsch. Z. klin. Med. 1926, 151: 1-30; 31-95.

WESTPHAL, K.: Über die Entstehung des Schlaganfalles. III. Experimentelle Untersuchungen zum Apoplexieproblem, Dtsch. Z. klin. Med. 1926, 151: 96-109.

WHISNANT, J.P.: Experimental cerebral vascular disease and dysfunction. In: Cerebral vascular Disease. Second conference. Princeton - Yersey. I.S. Wright en C.H. Millikan, red. 1958: 53-67. Uitg.: Grune & Stratton, New York.

WHISNANT, J.P., MARTIN, M.J., SAYRE, G.P.: Atherosclerotic stenosis of cervical arteries. Arch. Neurol. (Chicago) 1961, 5: 429-432.

WHISNANT, J.P.: Cervical and cerebral atherosclerosis. In: Cerebral vascular Disease. 4th conference, Princeton - New Yersey. C.H. Millikan, c.s., red. 1965: 174-180: Uitg.: Grune & Stratton, 1965.

WILDI, E.: Anatomo-pathologie de l'ictus apoplectique dans le grand âge. Schweiz. med. Wschr. 1959, 89: 218-223.

WILSON, G., RUPP, Ch., WILSON, W.W.: Factors influencing the development of cerebral vascular accidnets. I. Role of cardiocirculatory insufficiency. J. Amer. med. Ass. 1951, 145: 1227-1229.

WILSON, S.A. KLINNIER, BRUCE, A.N.: Neurology. 1955. Uitg.: Butterworth & Co. London.

WINTER, W.J.: Atheromatous emboli: a cause of cerebral infarction. Arch. Pathol. (Chicago) 1957, 64: 137-142.

WOLFF, K.: Grundlagen zu dem Problem der Spontanen apoplectischen Hirnblutungen. Beitr. path. Anat. 1932, 89: 249-296; 485-512.

WOLFF, K.: Untersuchungen und Bemerkungen zur Lehre von der hypertonischen Hirnblutung. Virchow's Arch. path. Anat. 1937, 299: 573-628.

YATES, P.O., HUTCHINSON, E.C.: Cerebral infarction. The role of stenosis of the extracranial cerebral arteries. 1961. Uitg.: Her Majesty's Stationery Office.

YEWESBURY, E.C.O.: Atypical cerebral haemorrhage. Brain 1947, 70: 274-303.

ZAK, F.G., ELIAS, K.: Embolization with material from atheromata. Amer. J. med. Sci. 1949, 218: 510-515.

ZATZ, L., IANNONE, A.M., ECKMAN, P.B., HECKER, S.P.: Observations concerning intracerebral vascular occlusions. Neurology 1965, 15: 389-401.

ZIMMERMANN, H.M.: Cerebral apoplexy. N.Y.St.J.Med. 1949, 49: 2153-2157.

ZüLCH, K.J.: Gedanken zur Entstehung und Behandlung der Schlaganfälle. Dtsch. med. Wschr. 1960, 85: 1524-1584; 1585-1590.

ZüLCH, K.J.: Über die Entstehung und Lokalisation der Hirninfarkte. Zbl. Neurochir. 1961, 21: 158-178.

ZüLCH, K.J.: Die Pathogenese von Massenblutung und Erweichung unter besondere Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte. Acta Neurochir. (Wien) 1961, Suppl. VII: 51-117.

ZüLCH, K.J.: The pathogenesis and topography of anoxia, hypoxia and ischaemia of the brain in man. In: Cerebral Anoxia and the electroencephalogram. H. Gastaut en J.S. Meyer, red. 1961: 144-163. Uitg.: Ch.C. Thomas, Springfield - Illinois, U.S.A.

Het citaat is, met toestemming van de uitgevers, genomen uit het gedicht:
De stem der steden, voorkomend in:
J.C. BLOEM: Verzamelde gedichten. Uitg.: Polak en van Gennep, Amsterdam 1965.

Tabel Ib. Het macroscopische aspect der verwekingen in 35 gevallen van encephalomalacie, 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior:

Nummer van het cerebrum	Aard der encephalomalacie		Localisatie der encephalomalacie								Grootte der encephalomalacie			Inklemming in de incisura tentorii en/of het foramen magnum
	Bleek infarct	Haemorrh. infarct	Grote hersenen		Kleine hersenen	Hersenstam; medulla oblongata	arterieel bevloeiingsgebied				Groot	Middelgroot	Klein	
			Li	Re			a.c.a.	a.c.m.	a.c.p.	elders				
S 17	+			+				+				+		
	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
S 51	+		+					+				+		
	+ .)			+ .)				+ .)					+ .)	
S 61	+		+					+				+		
S 72	+			+				+			+			
S 87		+		+				+			+			+
S 101	+			+				+			+			+
		+				+				+		+		
S 103		+	+					+			+			
S 104	+		+					+				+		
S 112	+		+					+			+			
S 133	+		+				+					+		
	+			+			+					+		
S 138		+	+					+			+			
		+		+				+			+			
	+ .)		+ .)						+ .)				+ .)	
S 146	+		+					+				+		
S 156	+		+					+				+		
	+ .)			+ .)				+ .)					+ .)	
S 158	+		+					+			+			+
S 163	+		+					+			+			
	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
S 166	+		+					+			+			
S 168		+	+				+					+		
		+		+					+			+		
S 174	+		+					+			+			+
S 182	+		+					+				+		
S 192	+		+					+			+			
S 211	+		+					+			+			+
	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
S 212	+			+				+				+		
S 232	+		+					+			+			+
S 241	+			+				+			+			+
S 244	+		+					+				+		
	+			+				+				+		

S 246		+	+					+				+		
		+		+					+			+		
S 257	+		+					+			+			+
	+ .)			+ .)				+ .)					+ .)	
S 264		+		+				+				+		
	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
	+ .)			+ .)				+ .)					+ .)	
	+ .)				+ .)					+ .)			+ .)	
S 274		+	+					+				+		
S 279	+			+			+					+		
	+			+					+				+	
	+				+					+			+	
S 280	+ ..)			+ ..)			←	+ ..)	→			+..)		
S 282	+			+				+				+		
S 290	+		+					+				+		
S 301	+					+				+	+			
	+ .)					+ .)				+ .)			+ .)	
Z 62	+		+					+				+		
	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
Totaal														
– recente haarden	32	11	24	16	1	2	4 :)	32 :)	3 :)	3	17	24	2	8
– verwekings-resten	12		6	4	1	1		9	1	2			12	

:) : de haard in het grensgebied is niet geteld.

Verwekingshaarden bij haemorrhagia cerebri:

S 161	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	
S 170		+	+				+					+		
S 226	+ .)			+ .)				+ .)					+ .)	
	+ .)			+ .)					+ .)				+ .)	
S 231	+ .)		+ .)					+ .)					+ .)	

Verwekingshaarden bij thrombose van de sinus sagittalis superior:

S 165		+	+								+			
		+		+							+			

Verklaring der tekens:

.) = rest van oude verweking (cyste)

..) = haard in het grensgebied van de a. cerebri media en de a. cerebri ant. en -post.

Tabel 1c. Het histopathologische aspect van het randgebied der verwekingen van 35 gevallen van encephalomalacie, van 4 gevallen van haemorrhagia cerebri en van 1 geval van thrombose van de sinus sagittalis superior:

Nr. van het cerebrum	Aard v.d. encephalomalacie		Localisatie v.d. encephalomalacie				Leucocytenreactie		Vaatwand prolife-ratie	Phagocytenreactie		Astrogliareactie		Cyste-vorming	Duur der klini-sche ver-schijn-selen in weken
	Haemorrh. infarct	Bleek infarct	Grote hersenen		Cere-bellum	Hersen-stam; medulla oblon-gata	Leucodia-pedese; migratie	Degenera-tieve celvormen		Ontwik-kelings-vormen macro-phagen	Dege-nera-tieve cel-vormen	Reac-tieve cel-vormen	Perifere gliose		
			Li	Re											
S 17		+		+			–	–	+	+	+	+	–	–	< 3
		+ .)	+ .)				–	–	–	–	+	+	+	+	
S 51		+	+				+	+	+	+	+	–	–	–	1
		+ .)	+ .)				–	–	–	–	–	–	+	+	
S 61		+	+				+	+	+	+	+	–	–	–	> ½
S 72		+		+			–	+	+	+	+	–	–	–	1
S 87	+			+			–	–	+	+	+	–	–	–	> 1
S 101		+		+			+	+	–	–	–	–	–	–	< ½
	+					+	+	+	–	–	–	–	–	–	
S 103	+		+				–	–	+	+	+	–	–	–	< 2
S 104		+	+				–	+	+	+	+	–	–	–	1
S 112		+	+				–	+	+	+	+	–	–	–	> 1
S 133		+	+				–	–	+	+	+	+	+	+	4½
		+		+			–	–	+	+	+	+	–	–	
S 138	+		+				–	+	+	+	–	–	–	–	< 1
	+			+			+	+	+	+	–	–	–	–	
		+ .)	+ .)				–	–	–	–	–	–	+	+	± 200
S 146		+	+				+	+	+	–	–	–	–	–	< 1
S 156		+					+	+	+	+	+	–	–	–	< 1
		+ .)		+ .)			–	–	–	–	+	+	+	+	± 32
S 158		+	+				–	+	+	+	+	–	–	–	< 1
S 163		+	+				+	+	+	+	+	–	–	–	< 1
		+ .)	+ .)				–	–	–	–	–	–	+	+	± 100
S 166		+	+				–	+	+	+	–	–	–	–	< 1
S 168	+			+			–	–	+	+	+	+	–	–	2
	+		+				+	+	+	+	–	–	–	–	
S 174		+	+				+	+	–	–	–	–	–	–	< ½
S 182		+	+				–	–	+	+	+	–	–	–	> 1
S 192		+	+				–	–	+	+	+	–	–	–	< 2
S 211		+	+				+	+	–	–	–	–	–	–	< ½
		+ .)	+ .)												

S 212		+		+			+	+	+	+	+	–	–	–	< 2
S 232		+	+				–	+	+	+	+	–	–	–	< 1
S 241		+		+			+	–	–	–	–	–	–	–	½
S 244		+		+			–	–	+	+	+	+	+	–	3
		+	+				–	–	+	+	+	+	–	–	
S 246	+		+				–	–	+	+	+	+	–	–	2
	+			+			–	–	+	+	+	+	–	–	
S 257		+	+				+	–	–	–	–	–	–	–	< ½
		+ .)		+ .)			–	–	–	–	+	+	+	+	± 110
S 264	+			+			+	+	–	–	–	–	–	–	½
		+ .)	+ .)				–	–	+	+	+	+	+	+	
		+ .)		+ .)			–	–	–	–	+	+	+	+	
		+ .)			+ .)		–	–	–	–	+	–	+	+	
S 274	+		+				–	–	+	+	+	+	+	+	8
S 279		+		+			+	+	+	+	–	–	–	–	< 1
		+		+			+	+	+	–	–	–	–	–	
		+			+		+	–	–	–	–	–	–	–	
S 280		+		+			+	+	+	+	+	+	+	+	6
S 282		+		+			–	–	+	+	+	+	+	+	< 8
S 290		+	+				–	+	+	+	–	–	–	–	1
Z 62		+	+				–	–	+	+	+	+	+	–	6
		+ .)	+ .)				–	–	–	–	–	–	+	+	± 400
S 301		+				+	–	–	–	–	–	–	–	–	1
		+ .)				+ .)	–	–	–	–	+	+	+	+	40

Verwekingshaarden bij haemorrhagia cerebri

S 161		+ .)	+ .)				–	–	–	–	–	+	+	+	
S 170	+		+				+	–	–	–	–	–	–	–	
S 226		+ .)		+ .)			–	–	–	–	+	+	+	+	
		+ .)		+ .)			–	–	–	–	–	+	+	+	
S 231		+ .)	+ .)				–	–	–	–	+	+	+	+	

Verwekingshaarden bij thrombose v.d. sinus sagittalis superior:

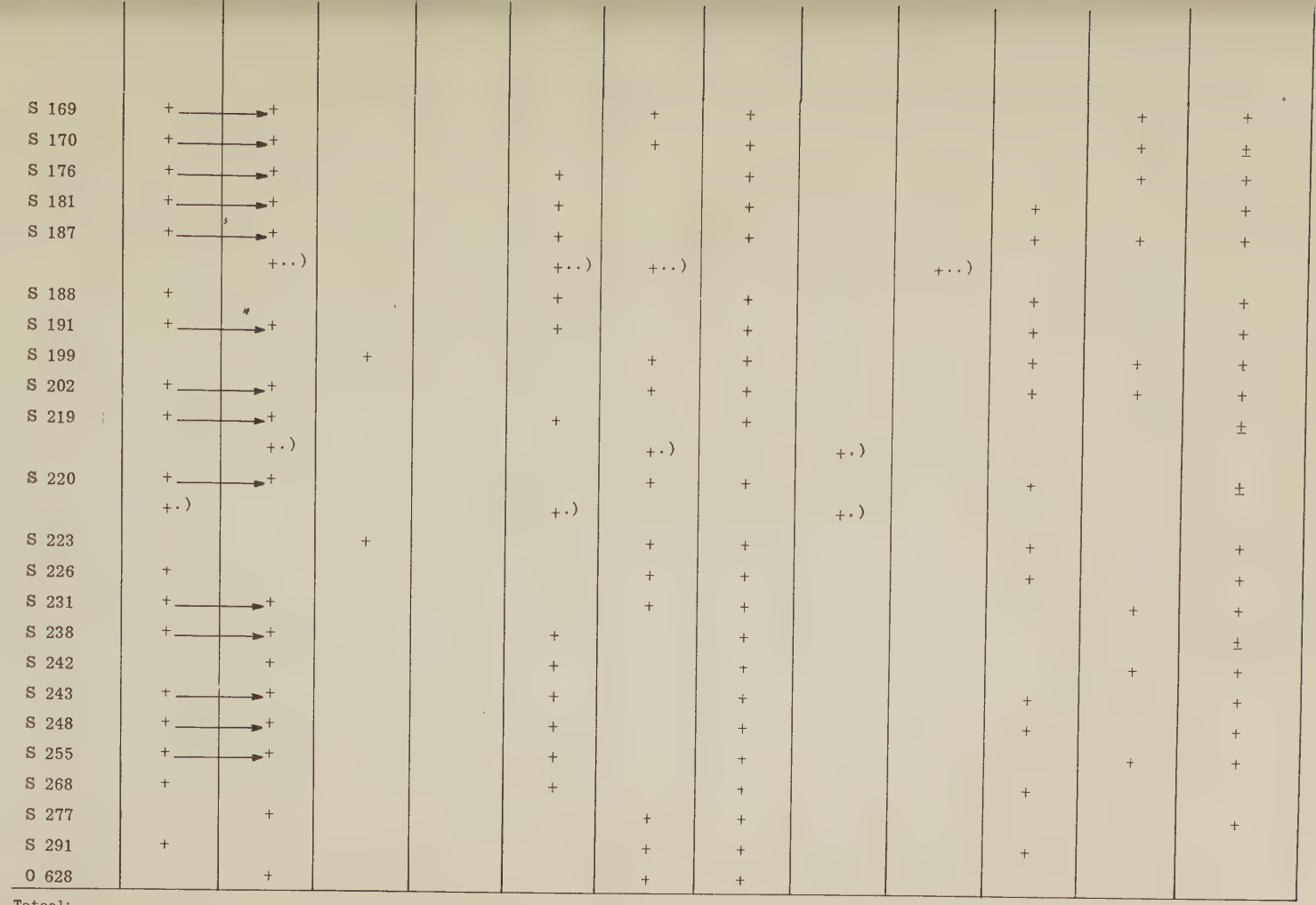
S 165	+		+				+	+	+						½
	+			+			+	+	+						

Verklaring der tekens:

.) = rest van oude verweking (cyste).

Tabel IIIa. Het macroscopische aspect der bloedingshaarden in 51 gevallen van haemorrhagia cerebri:

Nr. van het cerebrum	Localisatie van de bloeding						Grootte van de bloeding			Perforatie		Inklemming in de incisura tentorii en/of het foramen magnum
	Grote hersenen		Kleine hersenen	Hersenstam	Links	Rechts	Groot	Middelgroot	Klein	Ventrikelwand	Hersenoppervlak	
	Basale ganglia; thalamus	Centrum semi-ovale; hersenschors										
O 32	+ →	→ +				+	+			+		±
S 27	+				+		+			+		±
S 37	+ →	→ +			+		+			+		+
	+.)				+.)			+.)				
S 38	+ →	→ +				+	+					±
S 49	+ →	→ +				+	+			+		±
S 52	+					+	+			+		+
S 55	+ →	→ +			+		+			+		+
S 56	+ →	→ +				+	+			+	+	+
S 70	+ →	→ +			+		+			+		+
S 74	+				+		+			+		+
S 76		+			+		+					
S 84	+				+		+			+		±
S 92	+ →	→ +			+		+					
S 94	+				+		+			+		+
S 97	+ →	→ +			+		+			+		+
S 98	+				+		+			+		+
S 110			+:)		+:) ↔	+:)	+:)			+:)		+:)
S 115	+ →	→ +			+		+			+	+	+
S 118		+			+		+				+	+
S 124	+ →	→ +				+	+			+	+	+
S 126				+		+	+			+		+
S 127	+ →	→ +				+	+			+	+	+
S 140	+ →	→ +			+		+					
S 152	+					+	+			+		+
S 157		+				+	+					+
S 161			+		+		+				+	+
S 162		+				+	+					
S 167		+				+	+			+	+	+



S 169	+ →	+					+	+					+	+
S 170	+ →	+					+	+					+	±
S 176	+ →	+				+		+					+	+
S 181	+ →	+				+		+				+		+
S 187	+ →	+				+		+				+	+	+
		+..)				+..)	+..)				+..)			
S 188	+					+		+				+		+
S 191	+ →	+				+		+				+		+
S 199			+				+	+				+	+	+
S 202	+ →	+					+	+				+	+	+
S 219	+ →	+				+		+						±
		+.)					+.)		+.)					
S 220	+ →	+					+	+				+		±
	+.)					+.)			+.)					
S 223			+				+	+				+		+
S 226	+						+	+				+		+
S 231	+ →	+					+	+					+	+
S 238	+ →	+				+		+						±
S 242		+				+		+					+	+
S 243	+ →	+				+		+				+		+
S 248	+ →	+				+		+				+		+
S 255	+ →	+				+		+					+	+
S 268	+					+		+				+		
S 277		+					+	+						+
S 291	+						+	+				+		
0 628		+					+	+						

Totaal:

– recente grote bloedingen														
grote hersenen	38	8			26	20	46			29	15	39		
kleine hersenen			4		1⁝)	2⁝)	4			3	1	4		
hersenstam				1		1	1			1		1		
– multipele bloedingen		1			1	1			1					
– okercysten	2	1			2	1		3						

Verklaring der tekens:

.) = okercyste

..) = multipele puntvormige bloedingen (zie blz. 61).

:) = bloeding uit de vermis (zie blz. 61).

⁝) = de bloeding uit de vermis is hier niet bijgeteld.

Tabel IIIb. Het histopathologische aspect van het randgebied van 51 hersenbloedingen en 3 okercysten:

Nr. van het cerebrum	Localisatie der bloeding				Leucocyten reactie		Vaatwand-prolife-ratie	Phagocyten reactie		Astroglia reactie		Duur der klinische verschijnselen in weken
	Grote hersenen		Kleine hersenen	Hersen-stam	Leucodia-pedese; migratie	Degenera-tieve celvormen		Ontwikke-lingsvor-men; ma-crophagen	Degenera-tieve celvormen	Reactieve celvormen	Perifere gliose	
	Li	Re										
O 32		+			–	+	+	+	+	–	–	> 1
S 27	+				–	–	+	+	+	–	–	1½
S 37	+				+	+	+	+	–	–	–	< 1
	+ ·)				–	–	–	–	+	+	+	
S 38		+			–	–	+	+	+	–	–	> 1
S 49		+			–	–	+	+	+	–	–	1½
S 52		+			+	–	–	–	–	–	–	< ½
S 55	+				+	+	+	–	–	–	–	½
S 56		+			+	+	–	–	–	–	–	½
S 70	+				–	+	+	+	+	–	–	1½
S 74	+				–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ··)
S 76	+				+	–	+	+	+	+	–	< ½ ···)
S 84	+				–	–	+	+	+	–	–	> 1½
S 92	+				–	–	+	+	+	–	–	2
S 94	+				+	–	–	–	–	–	–	<< ½ ··)
S 97	+				+	–	–	–	–	–	–	< ½
S 98	+				+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 110			+		–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ··)
S 115	+				–	+	+	+	–	–	–	< 1
S 118	+				–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ··)
S 124		+			+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 126					–	+	+	+	–	–	–	< 1
S 127		+			+	+	+	+	+	–	–	< 1
S 140	+				–	+	+	+	+	–	–	1½
S 152		+			+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 157		+			+	+	–	–	–	–	–	≤ ½

S 161			+		+	–	–	–	–	–	–	< ½
S 162		+			–	–	+	+	+	+	+	4
S 167		+			–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 169		+			+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 170		+			–	–	+	+	+	+	–	2½
S 176	+				–	+	+	+	–	–	–	< 1
S 181	+				+	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 187	+				–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 188	+				+	+	+	+	+	–	–	< 1
S 191	+				–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 199			+		–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 202		+			–	–	–	–	–	–	–	<< ½ ..)
S 219	+				–	–	+	+	+	–	–	< 2
		+ .)			–	–	+	+	+	+	+	
S 220		+			–	+	+	+	+	–	–	1
	+ .)				–	–	–	–	+	+	+	
S 223			+		+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 226		+			–	–	+	+	+	–	–	1½
S 231		+			+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 238	+				–	+	+	+	+	–	–	1
S 242	+				+	+	+	–	–	–	–	½
S 243	+				+	+	–	–	–	–	–	< ½
S 248	+				+	+	+	–	–	–	–	½
S 255	+				+	–	–	–	–	–	–	< ½
S 268	+				–	–	+	+	+	–	–	1½
S 277		+			–	+	+	+	+	–	–	< 1
S 291		+			–	–	+	+	+	+	–	< 3
O 628		+			–	–	+	+	+	+	–	2½

Verklaring der tekens:

.) : okercyste

..) : << ½ = hoogstens 24 uur van duur

...) : bloeding in oudere verweking

REPRODUKTIE-ONDERNEMING

ELKERBOUT

D'AUMERIESTRAAT 29B - TEL. 546307 - SCHEVENINGEN